

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1921-1922. — N° 29

REVUE CRITIQUE
SUR LES DIVERSES MÉTHODES
DE VACCINOTHÉRAPIE POLLINIQUE
DANS LE RHUME DES FOINS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

R. GUÉGUEN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 23 novembre 1895, à Moëlan (Finistère)



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

Rue Pasteur, VALENCE

—
1921

REVUE CRITIQUE SUR LES DIVERSES MÉTHODES
DE VACCINOTHÉRAPIE POLLINIQUE
DANS LE RHUME DES FOINS

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1921-1922. — N° 29

REVUE CRITIQUE
SUR LES DIVERSES MÉTHODES
DE VACCINOTHÉRAPIE POLLINIQUE
DANS LE RHUME DES FOINS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1921.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

R. GUÉGUEN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 23 novembre 1895, à Moëlan (Finistère).



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

Rue Pasteur, VALENCE

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYEN HONORAIRE.	MM. HUGOUNENQ
DOYEN	J. LÉPINE
ASSESEUR	ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS	
Cliniques médicales	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique.	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD.
Clinique neurologique et psychiatrique.	X.
Clinique des maladies des enfants.	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	LÉPINE (J.).
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	POLLOSSON (A.).
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie,	LANNOIS.
Chimie biologique	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie	NOVE-JOSSERAND.
Matière médicale et Botanique.	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie	MOREAU.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne	LATARJET.
Pathologie et Thérapeutique générales	POLICARD.
Anatomie pathologique	DOYON.
Médecine opératoire	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	MOURIQUAND.
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène.	VILLARD.
Thérapeutique	ARLOING (F.).
Pharmacologie	Etienne MARTIN.
	COURMONT (P.).
	PIC.
	FLORENCE (A.).

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.	BARRAL.
— — Accouchements	COMMANDEUR.
— — Urologie.	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Botanique.	BRETIN.
Embryologie	HOVELACQUE.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LÉRICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE.
THEVENOT Léon	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER.	PIÉRY	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE.	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.

LANNOIS, président; PIÉRY, assesseur; FROMENT et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Leur vie, faite de labeur et de sacrifices, restera pour nous le plus beau des exemples. Que ce modeste travail soit pour eux le faible témoignage de notre profonde affection et de notre infinie reconnaissance.

A MES SŒURS

A MON ONCLE,
LE COMMANDANT GEORGES LEPAGE

A TOUS LES MIENS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MES MAÎTRES

A MES JUGES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LANNOIS

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique

Il nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Thèse. Nous le prions d'agréer avec nos sincères remerciements, l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACOD

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse, et nous a guidé avec bienveillance dans la rédaction de ce travail. Qu'il reçoive ici l'expression de nos plus sincères remerciements.

INTRODUCTION

Le Rhume des Foins est une des affections saisonnières les plus répandues en France. Malgré sa fréquence relative, la question de son traitement reste, de nos jours encore, résolue de façon peu satisfaisante. La diversité des procédés thérapeutiques employés s'explique lorsque l'on envisage l'évolution des théories pathogéniques de cette maladie.

Le Rhume des Foins fut envisagé tout d'abord comme une affection toxique, causée par une toxine soluble rencontrée dans le pollen de certaines plantes. Cette explication devait faire naître une thérapeutique antitoxique. En effet, un auteur allemand, Dunbar, démontra par des expériences nombreuses, en 1892, l'action du pollen dans le Rhume des Foins, et fut amené à préparer un sérum actif, en injectant au cheval des doses croissantes de pollen dissous dans le sérum sanguin de cette espèce animale. Trois à quatre mois après ces injections, il recueillait le sang du cheval injecté, et préparait son sérum, qu'il appela « Pollantine », sous forme liquide ou solide.

Cette technique a été modifiée depuis par des auteurs français : Billard et Maltet, en vue surtout d'obtenir un sérum d'une polyvalence plus étendue. Les aminaux choisis pour produire le sérum furent des oies et des canards, qui sont très résistants. Ils reçurent dans le péritoine des injections préparées en émulsionnant les pollens choisis dans de l'eau savonneuse. Le sérum n'avait acquis ses propriétés antitoxiques qu'après un intervalle de sept à huit mois.

En réalité il a été reconnu depuis qu'il s'agit ici d'une affection non toxique, d'une maladie par réactions physiques spécifiques pour les pollens. C'est là une des conclusions auxquelles ont été amenés des auteurs américains qui se sont occupés longuement de cette question : Cooke, Flood et Coca. Ceux-ci publièrent, en 1917 (11) des expériences faites en vue de démontrer l'erreur commise par Dunbar envisageant le Rhume des Foins comme une affection toxique. Pour arriver à ce but, ils réfutèrent, l'un après l'autre, les arguments que l'auteur allemand avait présentés : d'abord, et à la suite de Weichardt, l'argument thérapeutique ; puis l'argument scientifique. En ce qui concerne ce dernier, ils démontrèrent, par des expériences faites sur des lapins, qu'on ne pouvait pas montrer la présence d'antitoxines chez ces animaux injectés par des extraits de pollens, au moyen de la réaction de fixation du complément.

Ils répétèrent de même, avec des résultats négatifs, les expériences faites par Dunbar en vue de montrer la production d'anticorps après injections d'extraits de pollens.

Le résultat de cette étude fut de poser les conclusions suivantes :

« La Fièvre des Foins est l'expression clinique symptomatique d'une hypersensibilité locale ; les substances polliniques actives ne sont pas des toxines.

L'hypersensibilité s'établit spontanément et jamais par un processus d'immunité.

La sensibilisation n'est pas directement héréditaire, quoique la tendance à une sensibilisation spontanée le soit, de façon générale.

On ne peut mettre en évidence, par aucune des réactions d'immunité, la présence de substances genre anti-corps dans le sang de personnes sensibles. Ces substances sont présentes dans les cellules des tissus sensibles. On ne peut les augmenter artificiellement par les processus usuels d'immunisation.

Le mécanisme de la Vaccinothérapie est le même que celui de la Désensibilisation dans l'Anaphylaxie expérimentale ».

Pour faire notre travail, nous nous sommes appuyés sur les études publiées par les auteurs anglais : Noon, Freeman, et surtout américains : Scheppegrell, Clock, Walker, Adkinson, Goodale, et d'autres. Le nombre des travaux parus à ce sujet en Amérique s'explique par le fait que le Rhume des Foins y est beaucoup plus fréquent qu'en France. D'après W. Scheppegrell, Président de la Ligue de Prophylaxie contre la « Hay-Fever », 1 % des sujets, aux Etats-Unis, sont sujets à cette affection.

Dans ce travail, qui veut être la revue critique des diverses méthodes de vaccinothérapie pollinique,

nous donnerons tout d'abord les analyses que nous avons pu rassembler, sous forme de traductions d'extraits dont les originaux ont paru dans diverses publications étrangères,

Dans un deuxième chapitre, nous comparerons entre elles les diverses méthodes de préparation des pollens nocifs et d'application du traitement.

Dans un troisième chapitre, nous verrons ce qu'ont donné jusqu'à ce jour les vaccins polyvalents mis à la disposition des médecins.

Nous avons eu l'occasion de prendre comme type le vaccin polyvalent « Lederlé », dont nous rapporterons les diverses observations, soit étrangères, soit personnelles. C'est avec ce vaccin, envoyé aimablement par l'Institut, que M. Jacod a pu traiter quelques malades avant ou pendant la période des Foins. C'est sur ses observations que nous appuyons nos conclusions, celles-ci étant les mêmes que M. Jacod établit dans sa Communication à la Société française d'O. R. L., en Mai 1921. Nous avons puisé largement dans ce travail, qui nous a fourni de précieuses indications bibliographiques. Qu'il nous soit permis, à ce sujet, d'adresser à M. Jacod nos respectueux remerciements ; c'est lui qui nous a inspiré et dirigé dans la rédaction de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

Nous publierons dans ce chapitre le plus grand nombre des articles cités dans notre Bibliographie. Après les avoir traduits entièrement, nous avons choisi les plus intéressants en ce qui concerne notre sujet ; au cours des traductions, les passages non reproduits sont indiqués par les points de suspension. Les numéros placés devant chaque titre d'article nous serviront d'indice bibliographique.

(2) W. SCHEPPEGRELL

The immunizing treatment of Hay-Fever

(New-York medical Journal, 4 Décembre 1909)

Le sujet de la Fièvre des Foins est d'un intérêt particulier, non seulement à cause du grand nombre de personnes sujettes à cette affection et de la souffrance prolongée qu'elle cause, mais aussi parce que, jusqu'à présent, les méthodes de traitement ont été seulement palliatives, et de peu de succès.

Il y a deux ans le traitement sérique fut introduit, avec tant d'éclat, que j'abandonnais temporairement mon étude, dans l'espoir qu'une thérapeutique heureuse avait été découverte. Personnellement, je ne pouvais admettre

qu'il fut rationnel. La Fièvre des Foins étant due, non pas à un germe pathogène spécial, mais à un pollen qui agit sur l'œil et sur les voies respiratoires comme un irritant physiomécanique, les symptômes ne sont pas dus à l'absorption d'un germe spécial, mais à une simple réaction inflammatoire, à une gêne respiratoire due à la congestion des narines, et à l'effet général sur le système nerveux. Il était peu probable qu'un traitement séri-que quelconque fut curatif ; les études ultérieures ont prouvé qu'ici c'était le cas. Ceux de mes sujets qui étaient améliorés furent si rares que les résultats pouvaient être attribués à d'autres causes ; la méthode, en outre, était dispendieuse.

Afin toutefois de déterminer le traitement le plus efficace, il était de première importance de trouver la cause particulière responsable de cette affection.

L'herbe qui, primitivement, fut tenue pour provoquer la Fièvre des Foins est la Verge d'Or. Il y avait plusieurs variétés de plantes dans les champs où furent faites les investigations. Comme leur période de pollénisation commençait vers le 7 juillet et continuait jusqu'à destruction des plantes par la gelée, il était assez naturel qu'un sujet chez qui la Fièvre des Foins se développait entre le 3 juillet et le 5 octobre, attribuât son mal à la Verge d'Or. Chez les sujets que j'avais en observation, toutefois, dans le comté d'Henderson, la Fièvre des Foins ne se développa en aucun cas en juillet, et l'inhalation actuelle du pollen de Verge d'Or ne pouvait pas produire les symptômes bien connus.

Il est un trait de cette maladie, relatif à son étiologie, que l'on ne doit pas perdre de vue. Après qu'ont apparu les symptômes initiaux de l'affection, toute la muqueuse nasale devient si sensible que toute irritation qui, en temps normal, ne produirait qu'un effet léger (fumée, poussière) aggrave tous les symptômes ; à ce moment, même le pollen de Verge d'Or cause de l'irritation.

La Jacobée est des plus communes dans le comté d'Henderson, et quoiqu'on la rencontre à la lisière des champs cultivés, elle a une prédilection pour les champs abandonnés, de telle sorte qu'il n'est pas rare de voir plusieurs arpents couverts de Jacobées, poussant aussi serré qu'un champ d'avoine. Du 15 au 20 août l'extrémité supérieure de la Jacobée présente une couleur blanchâtre, indiquant la maturité du pollen. Une semaine plus tard, cette couleur devient jaune pâle, et la plante commence à distribuer son pollen. La particularité de la Jacobée est que les étamines, qui fournissent le pollen, et les pistils, qui forment la graine, ne sont pas sur la même fleur.

Les fleurs à pistil poussent entre les feuilles opposées et la tige ; les fleurs à étamines forment une grappe à l'extrémité des branches. Par suite, pour la conservation de l'espèce la plante doit fournir une grande quantité de pollen, la fertilisation étant indirecte, dépendant des insectes et du vent. Quand nous considérons entre outre le nombre considérable de ces plantes, nous comprenons aisément que l'air soit sursaturé de ces fines particules de pollen.

La relation est si directe entre la pollénisation de la Jacobée et le développement de la Fièvre des Foins que, au cours de ces trois dernières années, il m'a été possible de prédire à un jour près le début de l'affection chez des sujets soumis à mon observation. Non seulement la maladie était immédiatement consécutive à la pollénisation de la Jacobée, mais l'inhalation par les sujets qui avaient été mis à l'abri de cette plante, d'une petite quantité de son pollen, se traduisait aussitôt par une crise.

...Afin de comprendre la méthode de développement de l'immunité dans la Fièvre des Foins, nous devons d'abord suivre l'étude clinique de cette affection.

Le pollen de Jacobée n'est pas seulement un irritant

mécanique, comme la poussière, mais il contient un composé aromatique qui agit sur la muqueuse nasale comme irritant. Quand le pollen est inhalé ou vient au contact de la conjonctive, il produit une irritation déterminant : larmolement, éternuements, écoulement aqueux nasal. Ceci est suivi rapidement par de la congestion de la muqueuse, obstruant les passages du nez, et empêchant la respiration nasale. L'air, toujours chargé de pollen, vient au contact de cette muqueuse irritée ; les symptômes s'aggravent ; la muqueuse s'enflamme ; les narines étant obstruées, la respiration nasale devient difficile ou impossible, la gêne générale s'accroît, et, consécutivement, le trouble du système nerveux.

... Dans l'intervalle, la nature essaie de développer une certaine tolérance, dès le début de l'irritation. Tout d'abord, ceci est si léger, et l'irritation si vite aggravée que l'effet n'est pas perceptible la première semaine. Au cours de la deuxième, la tolérance s'affirme, et habituellement, à la fin de la deuxième ou troisième semaine, elle a contre-balancé l'irritation ; de telle sorte que le malade, quoique souffrant encore, trouve que la maladie a perdu sa violence première ; et ceci en dépit du fait que l'air est alors plus chargé de pollen que pendant l'incubation de la crise. A partir de ce moment la tolérance s'accroît graduellement ; plusieurs sujets sont relativement soulagés au cours des cinquième et sixième semaines ; un grand nombre sont débarrassés complètement de leurs crises, avant la disparition du pollen, détruit par la gelée.

Certaines conditions atmosphériques influencent le cours normal de la maladie : une pluie continuelle, entraînant le pollen de l'air et des plantes, apporte une amélioration temporaire des symptômes ; un vent sec, en soufflant dans l'air une grande quantité de pollen, et le tenant en suspension, augmente la violence de la maladie.

Comme bases scientifiques de la prophylaxie de la Fièvre des Foins, deux conditions doivent être établies. Nous devons : ou bien causer la disparition complète de la plante qui produit le facteur causal de la maladie ; ou bien développer artificiellement, chez les sujets susceptibles, le degré de tolérance qui existe normalement chez les personnes qui ne souffrent pas de la Fièvre des Foins.

Un décret qui aboutirait à la destruction de toutes les Jacobées serait suivi de la disparition des cas de Fièvre des Foins ayant cette origine, soit 95 %.

L'autre alternative est le développement, chez les personnes atteintes du Rhume des Foins, d'une tolérance artificielle au pollen irritant... Celle-ci se développe graduellement au cours de la maladie... Le but du traitement est de l'établir avant le début des crises.

Ayant ainsi expliqué ses principes, ma méthode se comprend facilement. Comme les fleurs à étamines des Jacobées contiennent le pollen, c'est de ces fleurs que nous ferons usage. Pendant une période variant de deux à six semaines, le pollen des fleurs est inhalé par le patient. Les inhalations sont faites d'abord deux ou trois fois par jour ; et, plus tard, lorsqu'approche le début usuel de la maladie, plus souvent. L'inhalation est suivie d'une crise légère d'éternuement, de larmolement, d'écoulement aqueux nasal, et de congestion de la muqueuse des narines. Comme aucune inflammation n'existe, ces effets sont peu désagréables, et ils disparaissent d'ordinaire en une heure. Si le sujet fait une promenade ou un autre exercice aussitôt après l'inhalation, la congestion de la muqueuse est moindre. Au bout de peu de jours, la réaction diminue, la quantité de pollen inhalé peut être plus grande, les inhalations plus fréquentes.

Graduellement, les réactions décroissent d'intensité, disparaissent ; le sujet est à ce moment immunisé contre une attaque de la Fièvre des Foins.

Cette immunité n'est pas permanente ; par suite, le traitement ne doit pas être interrompu jusqu'à la venue régulière de la saison ; on peut alors l'arrêter complètement, le pollen de l'air prenant la place des inhalations artificielles.

Si le sujet quitte la zone où la Jacobée a été détruite par la gelée, pour venir plus loin dans le Sud, où la pollénisation de cette plante continue, il devra reprendre les inhalations dans l'intervalle, pour éviter une crise, par diminution possible de la tolérance.

Mon opinion est que si les inhalations sont poursuivies après cessation de la période de Fièvre des Foins, une tolérance permanente se développera graduellement, qui donnera au sujet une immunité permanente. Toutefois les sujets que j'expérimente dans ce but sont encore en observation, et sur ce point je ne pourrai conclure qu'après la prochaine saison de Fièvre des Foins.

Afin de simplifier ma méthode, j'ai essayé des poudres diverses ; finalement je me suis décidé en faveur d'une méthode très simple. Environ deux cuillers à thé de fleurs à étamines sont placées sur un morceau de gaze stérilisée, on en lie les coins pour en faire un sac. On frappe doucement ce sac contre les narines, on le frotte légèrement ; le mouvement produit une perte de pollen suffisante. Après une dizaine de séances, la réaction diminue considérablement ; on doit employer des fleurs fraîches, car le pollen a été probablement épuisé.

Comme les fleurs à étamines de la saison précédente sont probablement les meilleures j'en ai toujours employé qui avaient deux ans, et qui furent toujours efficaces. Il faut éviter que les fleurs soient exposées à la gelée, car ceci détruit le pollen.

Mes préférences pour cette méthode de traitement reposent sur son efficacité, l'absence complète de dangers et de complications, ou de réactions caractéristiques des autres méthodes, et enfin sur son prix économique.

...Il reste à déterminer le temps le plus court dans lequel on doit commencer le traitement. Chez quatre sujets où le traitement fut commencé de cinq à six semaines avant le début de la saison de la Fièvre des Foins, l'immunité apparut complète. Un sujet chez qui le traitement fut commencé dix jours avant la crise attendue, présenta des symptômes modérés; le traitement avait été sans doute entrepris trop tard.

(3) L. NOON

Prophylatic inoculations against Hay-Fever

(The Lancet, 10 Juin 1911)

La Fièvre des Foins est une forme de catarrhe « récurrent » affectant certains individus au cours des mois de mai, juin, juillet. Elle est causée par une toxine soluble trouvée dans le pollen des Graminées. Certains sujets sont sensibles à cette toxine, qui est sans action sur les individus normaux. L'idiosyncrasie peut être décelée pendant une saison quelconque de l'année, en instillant une goutte d'un extrait de pollen de Graminée dans l'œil du sujet suspect; une réaction est obtenue si le sujet est sensible, tandis qu'un sujet normal n'en présentera aucune.

Bostock (1819) reconnut la « récurrence » saisonnière de la Fièvre des Foins, en la séparant des autres formes de catarrhe. Blackley (1873) mit mieux en évidence la théorie pollinique de sa cause. Mais nous devons surtout à Dunbar (1903) la preuve scientifique de cette théorie.

Dunbar montra que non seulement les muqueuses, mais aussi la peau des sujets atteints de Fièvre des Foins,

est sensible à la toxine pollinique, d'une façon différente des individus normaux. Il montra que l'injection de cette toxine provoque chez les animaux la production d'une antitoxine ayant le pouvoir spécifique de neutraliser la première. Plus tard, il mit en évidence chez des sujets atteints de Fièvre des Foins, le développement de certaines réactions associées à la production de l'immunité : précipitation spécifique des extraits de pollens par le sérum du sujet ; phénomène de la déviation du complément, pendant la saison de la Fièvre des Foins et un temps court après. La toxine pollinique est donc une substance capable de déterminer la production d'anticorps chez les animaux, et même chez les sujets, atteints de Rhume des Foins.

Il est de même hors de doute que des sujets atteints sont quelquefois guéris de leur idiosyncrasie. L'explication la plus raisonnable de ce phénomène semble être que ces sujets ont eu la bonne fortune de développer en eux une immunité active contre la toxine à l'action de laquelle ils ont été soumis si longtemps.

L'absorption répétée de toxine à de courts intervalles est cependant plus apte à établir l'hypersensibilité, et ceci est le sort le plus habituel du sujet, qui devient sensible seulement à chaque saison nouvelle.

L'application locale d'un sérum spécifique tel que la « pollantine » est une méthode de traitement raisonnable, mais difficile, laborieuse, et non calculée pour amener une guérison définitive. Des cures ont été attribuées à ce remède, mais seulement dans des cas exceptionnels ; et quand l'expérience n'est pas répétée constamment, on doit hésiter à attribuer le résultat à la cause citée. Une évolution plus satisfaisante sera attendue de la production d'une immunité active. Les questions auxquelles il faut répondre sont :

A quel degré d'immunité peut-on amener des sujets

par l'inoculation de toxines de pollens ;

Comment régler pour le mieux ces inoculations ;

L'affection peut-elle être guérie définitivement par ces moyens.

C'est en vue de ce but que les expériences ci-dessous décrites furent entreprises l'automne, l'hiver, et le printemps derniers : étudier la réaction des sujets atteints de Fièvre des Foins aux injections des toxines polliniques. Le plan était d'obtenir une mesure numérique de la sensibilité des patients aux toxines, et d'observer si elle était augmentée ou diminuée par des injections sous-cutanées de quantités variables de toxines de pollens.

On a trouvé que, avec un dosage bien réglé, il était possible d'augmenter la résistance du sujet jusqu'à un certain degré, élevé, dans l'espace de peu de mois ; d'autre part, un dosage mal réglé était mis en évidence par une diminution du pouvoir de résistance.

L'extrait de pollen utilisé était préparé par la méthode de Dunbar : extraction par l'eau distillée, associée à des congélations et dégels répétés. Les extraits étaient bouillis pendant dix minutes après avoir été scellés dans des tubes de verre ; ceci ne diminuant pas du tout l'activité des extraits.

Les pollens étaient ceux de Graminées de diverses espèces : *Phleum pratense*, *Poa trivialis*, *Holcus lanatus*, *Agropyrum caninum*. Tous furent reconnus capables de produire une réaction énergique lorsque instillés dans le cul-de-sac conjonctival des sujets atteints de Fièvre des Foins. La Phléole produisant le plus actif des extraits, ce fut ce dernier qu'on utilisa : 4 gramme de pollen était dissous dans 50 cmc d'eau ; l'activité de cet extrait peut être jugée par ce fait qu'une goutte d'une dilution au 1/5000 suffit pour provoquer une réaction nette sur la conjonctive des sujets les plus sensibles.

Afin d'exprimer la puissance des extraits de pollens

utilisés, et les doses de toxines de pollen injectées, une unité de toxine de pollen a été choisie arbitrairement.

Cette unité est la quantité de toxine de pollen qu'on peut extraire de la millième partie d'un milligramme de pollen de Phléole. Elle a l'avantage que toutes les quantités utilisées peuvent s'exprimer en nombres entiers. La puissance d'un extrait de pollen est donnée par le nombre de ces unités contenu dans 1 cmc d'extrait.

Les extraits des autres pollens ont été étalonnés par rapport à l'extrait de Phléole, par des épreuves de comparaison sur l'œil des sujets atteints de Fièvre des Foins.

La mesure de la résistance du sujet, au cours des expériences, s'obtient en observant la puissance de l'extrait nécessaire pour provoquer une réaction conjonctivale.

Une goutte d'extrait dilué est instillée dans l'œil. La réaction obtenue consiste en la rubéfaction de la caroncule, et, à un degré moindre, de la conjonctive palpébrale, en même temps qu'une infection légère des vaisseaux de la conjonctive oculaire, et un certain larmoieusement. Le sujet éprouve une sensation de cuisson, douloureuse. Ces signes sont au maximum au bout de cinq minutes, et un peu plus tard, il peut y avoir une crise légère d'éternuement. La réaction dure en général une demi-heure.

La puissance de l'extrait juste suffisant pour donner cette réaction est utilisée pour décrire la résistance du sujet.

Les plus sensibles des sujets examinés donnaient, avant le traitement, une réaction nette avec une dilution contenant seulement 4 unités par cmc ; leur résistance était représentée par 4 ; les moins sensibles réagissaient à une puissance de 70 unités par cmc ; leur résistance était de 70. Les individus normaux ne réagissent pas à l'extrait le plus fort (20.000 unités) et résistent même à l'application de pollen frais sur la conjonctive. Leur résistance est donc, dans notre échelle, de plus de 20.000.

Cycle d'immunisation. — Tout d'abord on injecta des doses très faibles, à intervalles de trois ou quatre jours, la résistance des sujets s'éleva rapidement. En augmentant la dose, toutefois, la résistance cessait de s'accroître, ou même revenait vers sa valeur originelle. On augmenta alors les intervalles entre les inoculations. Dix ou quinze jours suffirent, et au début du traitement, sept jours. Après quelque temps, la résistance étant accrue fortement, les petites doses n'ont plus d'effet. Avec des doses plus fortes, la résistance diminue d'abord pour quelques jours (phase négative), puis s'élève à nouveau au delà de son maximum primitif. Ultérieurement on atteint une période où la résistance, mesurée par l'épreuve oculaire, cesse de s'élever, ou le fait si lentement que le changement n'est apparent qu'après une observation prolongée. A ce moment les sujets résistent à des inoculations graduellement plus fortes, sans montrer de phase négative.

Au début de l'immunisation on peut provoquer, par une dose trop forte, une crise de Fièvre des Foins sérieuse, durant vingt-quatre heures environ. Ceci n'a pas été observé dans les stades ultérieurs du traitement.

Le résultat de ces expériences est de montrer que la sensibilité des sujets peut être diminuée d'au moins cent fois, par des doses appropriées, tandis que des doses trop fortes ou inoculées trop fréquemment ne servent qu'à augmenter la sensibilité. Il reste à voir si l'immunité obtenue suffit pour permettre au patient de traverser la saison de Fièvre des Foins sans souffrir de ses crises annuelles. Nous observons des sujets qui ont suivi le traitement pendant des périodes variant de quelques semaines à huit mois. Nous espérons que ces cas feront l'objet d'un rapport ultérieur après la saison actuelle de la Fièvre des Foins.

(4) G. FREEMAN

**Further observations on the treatment
of Hay-Fever by hypodermic inoculations
of Pollen Vaccine**

(*The Lancet*, 16 Septembre 1911)

...Le premier point à noter est l'accroissement de la tolérance à la toxine de pollen produit par les inoculations (injections hypodermiques de toxine pollinique). Ceci est indiqué par l'ophtalmo-réaction que donne le sujet au début et à la fin du traitement : le changement dans la réaction correspondant au changement dans l'immunité.

...Les doses furent accrues. L'expérience montra qu'on ne put, au début du traitement, donner des doses plus fortes que celles indiquées, sans produire des symptômes cliniques confirmés au laboratoire par une chute dans l'ophtalmo-réaction. Au fur et à mesure que l'immunisation augmentait, on put donner avantageusement, sans incidents, des doses plus fortes.

...L'accroissement d'immunité obtenu au cours du traitement varie avec l'individu, mais aussi avec la façon dont furent faites les inoculations.

On peut penser qu'une ophtalmo-réaction et une tolérance meilleure d'une dose plus forte étaient preuves du même fait, et que, par suite, elles devaient marcher parallèlement ; il n'en est rien. Au début du traitement on ne pouvait pas augmenter la dose aussi vite que l'ophtalmo-réaction augmentait, tandis qu'à la fin du traitement, il y avait tendance à un point d'équilibre de l'ophtalmo-réaction, mais la dose pouvait être accrue sans production de symptômes cliniques ou de laboratoire.

Application du traitement

Diagnostic. — Quel que soit le traitement le diagnostic est important. Il est utile d'avoir une preuve de la susceptibilité du sujet à la toxine pollinique, et ceci est une nécessité quand on doit commencer les inoculations en dehors de la saison.

Il est des cas, réputés Fièvre des Foins, qui sont causés par une infection bactérienne. Dans ces cas on a souvent pu rejeter le traitement indiqué parce que l'œil n'était pas affecté par la toxine pollinique.

Dans la liste des cas traités la première ophtalmo-réaction variait entre 5 U. P. et 170 U. P.¹; ceux qui ne réagissaient pas à 5.000 U. P. étaient dits avoir une épreuve négative.

Dose initiale. — Que l'on ait recours ou non à l'ophtalmo-réaction pour fixer le diagnostic, il faut y avoir recours pour fixer la dose initiale du traitement. Noon préconise comme dose initiale convenable 1/3 de cmc de la dilution de toxine pollinique qui donne l'ophtalmo-réaction : un sujet donnant une réaction avec 6 U. P. recevait 2 U. P. sous la peau. Ceci semble être exact.

Doses suivantes. — Les sujets ont été réinoculés tous les sept à dix jours ; les doses faibles à trois ou quatre jours d'intervalles, les doses fortes après intervalles plus longs. Pour les cas traités pendant la saison, le traitement finissait après la cinquième ou sixième dose. Pour

1. L'auteur appelle U. P. l'unité de toxine de pollen; 1 U. P. = 1 cmc de dilution au millionième c'est à dire la quantité de toxine extraite de $\frac{1}{1.000.000}$ de gramme de pollen.

le traitement prophylactique, les inoculations étaient plus nombreuses, afin de produire une immunité artificielle aussi grande que possible.

Toutes ces doses étaient déterminées à l'aide de l'ophtalmo-réaction, celle-ci étant répétée entre les injections, ce qui permet de constater le succès du traitement, de déceler les fautes, et d'adapter les doses à l'idiosyncrasie du sujet.

La dose doit être telle qu'elle augmente le plus possible l'immunité du sujet. Si une ou plusieurs doses n'accroissent pas l'immunité, d'après ce qu'indique l'ophtalmo-réaction, c'est qu'elle est trop faible pour être efficace, ou trop forte pour le sujet, et ceci sera le cas si la résistance du sujet est diminuée après les injections. C'est ainsi qu'on a trouvé utile de ne pas augmenter les doses aussi vite que s'accroît l'ophtalmo-réaction, surtout au début.

Méthode empirique d'inoculations. — Vu la nature de la Fièvre des Foins, il n'y a pas un danger vital, mais seulement un danger temporaire pour la santé à inoculer « à l'aveuglette », sans contrôle de l'ophtalmo-réaction ; mais afin de faire le diagnostic, et pour fixer la première dose, une épreuve oculaire, au moins, est nécessaire. Les deuxième et troisième doses semblent devoir être moitié plus fortes que la première ; les quatrième, cinquième, et sixième environ deux fois plus fortes que la première.

Pollens employés

Noon avait choisi celui de la Phléole, parce que ce pollen lui avait donné l'extrait le plus actif. Le pollen de l'*Alopecurus pratensis* a donné de bons résultats aussi, mais il ne possède qu'une force égale à $1/4$ de celle du pollen de Phléole.

Est-ce qu'un pollen est plus actif dans un cas, et un autre plus actif dans un autre cas. Quoique la question ne soit pas résolue, il semble que non, car un sujet inoculé avec un vaccin de pollen de l'*Alopecurus* s'immunise contre le pollen de *Phlèole*, ainsi que le montre l'ophtalmo-réaction. Il semble, par suite, inutile de choisir divers types de pollens pour traiter divers sujets.

(9) G.-L. GOODALE

Pollen Therapy in Hay-Fever

(Boston medical and surgical Journal, 8 Juillet 1915)

...En premier lieu nous dirons un mot sur la façon d'obtenir et de préserver l'extrait de pollen. Pour plusieurs plantes qui fournissent en abondance du pollen facilement détachable, il suffit de cueillir les fleurs en partie ouvertes, de les porter dans une chambre à l'abri des courants d'air, et au bout de quelques jours le pollen peut être ramassé sur du papier lisse. Ceci s'applique en particulier à ces plantes dont le cycle de fécondation se fait grâce aux courants d'air, telles que plusieurs graminées, et certaines composées, en particulier les Jacobées. Dans les plantes entomophiles, où le cycle de fécondation est effectué par les insectes, les anthères fraîchement ouvertes sont coupés et cueillies ; le pollen est alors mis en solution, ou bien on peut le conserver sec pendant une période indéfinie (plus de 25 ans dans le cas d'observations personnelles).

L'extrait est obtenu en trempant le pollen pendant quelques heures dans l'eau. Je n'ai pas jugé nécessaire

de soumettre la matière à la trituration, comme l'ont conseillé certains auteurs, et cela est d'ailleurs théoriquement inutile, puisque le grain de pollen, dans l'eau, subit une rapide augmentation de volume, grâce à la dissolution de ses principes albuminoïdes.

Plusieurs auteurs se sont plaints de la difficulté de conserver l'extrait, et disent qu'il est susceptible de se détériorer au repos. Après un certain nombre d'épreuves, une solution alcoolique à 13 ou 15 % semble réunir les conditions voulues, et l'extrait préparé de la sorte il y a un an avait perdu apparemment peu de sa force. Quand le pollen a été cueilli, et un extrait convenable obtenu, celui-ci constitue la solution-mère, avec laquelle on prépare les dilutions variables.

Il est théoriquement désirable de préparer la solution-mère avec un pourcentage défini d'extrait de pollen, mais cela est difficile avec les procédés actuels de laboratoire, et d'ailleurs, ce n'est pas absolument essentiel, car des individus diffèrent largement dans leur degré de sensibilité, et chaque cas doit être examiné avec des dilutions différentes, pour déterminer la force exacte qu'il faut employer pour le sujet.

Suivant le procédé d'autres auteurs, les épreuves sont faites en effectuant sur la peau du bras une série de scarifications superficielles, et y déposant une goutte d'extrait du pollen à essayer. Après cinq à quinze minutes, la réaction positive est indiquée par des degrés divers de troubles locaux.

Dans certains cas la première altération perceptible est une surface circulaire blanche, non surélevée, bordant la scarification de 1/16 à 1/8 de pouce (0 cm. 15 à 0 cm. 3).

Dans d'autres cas, c'est une surface légèrement rouge et surélevée ; ou bien une zone d'enflure plus étendue, plus ou moins blanche, entourée par une zone rouge plus

ou moins grande ; dans ce cas on a en même temps de la démangeaison.

L'intensité de la cuti-réaction ne semble pas être toujours proportionnelle aux symptômes cliniques de la Fièvre des Foins : j'ai vu des cas sérieux où la cuti-réaction était bien moins marquée que dans d'autres cas, bénins. Chez l'enfant surtout la réaction est moins prononcée que chez l'adulte.

L'examen de mes cas par cette méthode montre que, dans l'Amérique du Nord-Est, la Fièvre des Foins peut être divisée en quatre périodes, comme suit :

La première coïncide avec la floraison des plantes qui s'épanouissent les premières ; la deuxième avec la floraison des graminées ; la troisième avec les fleurs de mi-saison, de juillet, et la quatrième avec le début de la floraison des Composées d'Automne.

Pendant la première période nous avons observé 13 sujets, qui donnèrent des réactions positives avec une ou plusieurs plantes suivantes : pissenlit, érable blanc, saule, aune, bouleau blanc, jaune et noir, aubépine, pomme, lilas, chêne, tulipe, muguet. Les symptômes que produisent ces fleurs précoces sont relativement bénins et dépendent surtout de l'abondance des plantes dans la localité du sujet. Pour plusieurs individus, l'ennui est assez léger pour ne pas réclamer un traitement. Chez d'autres une habitation entourée par des érables ou des chênes, ou à proximité d'un verger, peut causer des troubles sérieux.

Les cas les plus sévères que j'aie vus dans cette période furent produit par l'érable et le chêne. S'il y a « une » seule sensibilisation, la période des troubles est courte, et cesse avec la dessiccation ou la chute des fleurs en question.

La deuxième période, représentée par 36 cas, s'annonce par la floraison des Graminées. A cause de leur

abondance et de l'étendue de la période de floraison des espèces diverses, elle est assez sévère et prolongée. Coïncidant avec leur floraison nous pouvons trouver des troubles associés, provenant de plusieurs fleurs de jardins, mais pour la majorité, ces troubles sont de légère importance. Il est probable que si l'on peut immuniser ces cas de juin aux Graminées, les autres causes seront supportées sans grands troubles.

La troisième période, représentée par 10 cas, a été reconnue, par mes observations, causée en grande partie par les Composées de mi-saison telles que : pâquerettes des champs, épervières, mille-feuilles, etc. Avec celles-ci restent à étudier plusieurs espèces notées par les sujets, telles que : châtaigne, laurier des montagnes, et diverses autres plantes de distribution restreinte.

La quatrième période, avec 77 cas, commence avec la floraison générale des : Jacobées, Verge d'Or, asters, et les Composées tardives, et dure jusqu'aux frimas. Mon observation des champs et des bords des routes à cette saison montre que les autres plantes que les Composées sont relativement inoffensives, et peuvent être négligées.

De ces observations il résulte que, dans cette localité, les causes principales de la Fièvre des Foins sont : les Graminées et les Composées tardives. Les formes du début et du milieu de la saison sont plus courtes et moins sévères.

Méthode de traitement

L'extrait de pollen est injecté dans la peau, et non dans les muscles, car de la douleur et la raideur peuvent s'ensuivre dans ce dernier cas. La dose est déterminée de la façon suivante : Après avoir déterminé par la cuti-réaction le pollen spécial irritant, une seconde série de

scarifications est faite à une certaine distance de la première, et différentes dilutions de l'extrait du pollen en question sont appliquées. Il est important de ne pas faire cette épreuve dans le voisinage de la peau qui a été rougie par la première épreuve, parce que celle-ci est plus sensible, et une simple scarification y provoque une enflure locale.

Les dilutions sont préparées de la façon la plus convenable en ajoutant à une certaine quantité de la solution-mère de l'alcool de même force, et on applique ainsi des dilutions à 25 %, 10 %, 1 % et même plus faibles, de l'extrait original, sur la deuxième série de scarifications.

La dose initiale est déterminée par la dilution qui ne provoque pas de réaction cutanée, afin d'éviter aussi, autant que possible, la douleur causée par l'alcool. La quantité de substance injectée ne doit pas dépasser 5 à 10 gouttes. Je recommande aussi d'attendre, pour faire la deuxième injection, même d'une petite dose, que les symptômes de l'épreuve cutanée primitive aient disparu ; car il se produit probablement une absorption considérable de la quantité ainsi injectée, et l'addition d'une autre dose m'a semblé dans quelques cas être cause de troubles.

Les injections peuvent être faites à intervalles de deux jours à une semaine, en augmentant de quelques gouttes d'abord, puis en usant de doses plus fortes, ensuite. Pour éviter les risques de troubles anaphylactiques, j'augmente d'abord lentement la force de la dilution ; après cinq injections ou plus, la force peut être accrue plus vite... Les troubles causés par les injections sont minimes, et insuffisants pour interrompre le traitement.

Il m'a semblé de sage précaution de donner, la première fois, un dixième seulement de la dose que le sujet peut recevoir, théoriquement, sans dangers. Après quelques injections on peut injecter une dose capable de pro-

duire une cuti-réaction nette, sans causer de troubles généraux.

Résultats

Influence du traitement sur la cuti-réaction: — ... Dans les cas qu'on put observer de deux semaines à plusieurs mois, on nota soigneusement les cuti-réactions à des intervalles réguliers. Ici, soixante-deux cas montrèrent une diminution nette des dimensions et de l'intensité des troubles cutanés; deux ne montrèrent pas de changements appréciables.

Le temps nécessaire pour la diminution d'intensité de la cuti-réaction varie dans de larges limites, dépendant en même temps de la plante employée et de l'individu lui-même.

Dans le cas de saules, de pommiers, j'ai quelquefois obtenu une réaction sensible à la première application, mais en la répétant deux jours plus tard, on notait une diminution ou une disparition complète.

Dans les cas de Graminées, et surtout de Jacobées, la disparition de la réaction fut plus lente. Avec la Jacobée, dans quelques cas elle a persisté après des injections hebdomadaires ayant duré de quatre à six mois. Dans ces cas, cependant, malgré l'enflure persistante, on notait une tolérance accrue, montrée par la disparition de la douleur que la première injection avait causée, et par l'hyperémie moindre autour de l'œdème.

... La grande majorité des sujets dont les réactions avaient diminué au cours du traitement, examinés deux à six mois plus tard, ne montraient aucun retour de sensibilité cutanée, quelques autres une diminution moindre; d'autres un retour net vers leur degré primitif de sensibilité.

.....

Relation biologique entre divers pollens

...Si par exemple nous pouvons dire que la protéine de deux plantes irritantes est la même, il nous suffira d'injecter le pollen de l'une d'elles. Les relations entre plantes ont été étudiées par des méthodes séro-biologiques : précipito-réaction, agglutino-réaction. On fait des extraits d'albumine de la plante et on les injecte à des lapins, de préférence dans la peau du ventre, à intervalles de trois à quatre jours. Au bout d'un certain temps, variable, l'immunisation est faite. On recueille de la veine marginale de l'oreille du lapin une petite quantité de sang, on y ajoute de l'extrait utilisé pour l'injection, et on centrifuge. Si le sérum est d'une grande puissance, il se forme un précipité. L'animal est alors séparé des autres, mis à la diète vingt-quatre heures, et sacrifié. Une incision de la carotide permet de recevoir le sang dans des verres stériles. Le sérum doit être clair, ne pas contenir d'antigène libre, c'est-à-dire que l'animal ne doit pas être tué trop tôt après la dernière injection. Le sérum, s'il est absolument stérile, est préservé facilement dans des flacons obscurs et fermés par du coton.

Réaction de précipitation. — On fait des dilutions d'extrait de la plante, depuis 1/200 jusqu'à 1/50000. On ajoute à chacune des dilutions 1 cmc de sérum. Après conservation à l'étuve à 37° pendant une heure, il y a dans les préparations les plus diluées un précipité qui démontre la valeur du sérum. Le procédé est le même en ce qui concerne la substance proche de la première. Un précipité indique une parenté ; l'absence de précipité indique l'absence d'identité avec l'albumine originelle.

Réaction de fixation du complément. — On place dans des verres différents la même dilution d'extrait, selon la capacité en albumine, par exemple 1/200, et à ces verres on ajoute des degrés différents d'immun-sérum : 0 cc 08,

0 cc 02, 0 cc 04, 0 cc 005. Ces mélanges sont alors sensibilisés pendant deux heures à l'étuve, puis on ajoute : 0 cc 4 de sérum frais actif, de bœuf ; on voit alors, dans le cas d'albumine proche, apparaître une coagulation. Cette méthode s'est montrée particulièrement efficace, pourvu que l'on ait un immun-sérum puissant. Avec tout sérum on doit employer les deux procédés, avant d'accepter des résultats importants.

...Des considérations précédentes, il découle évidemment que les familles de plantes intéressantes au point de vue qui nous concerne : Graminées, Composées, Rosacées, n'ont aucune affinité séro-biologique entre elles. En conséquence, un individu sensibilisé à une seule famille ne réagira pas au pollen d'un groupe distant.

Dans des familles voisines on peut prévoir une réaction positive pour les deux. Clowes montra en 1913 que chez des individus sensibilisés à la fois aux Graminées et aux Jacobées, l'immunité contre les premières ne conférait pas l'immunité contre les dernières. Il reste encore beaucoup à étudier à ce point de vue.

Dans les genres d'une famille donnée, on a prouvé l'existence d'une parenté de protéines. Nous pouvons supposer dès lors, qu'un sujet sensible aux Jacobées réagira de même positivement aux Solidages et autres membres de la famille des Composées.

Nous avons la confirmation clinique de ce point de vue pour le cas des Graminées seulement ; Noon et Freeman ont montré que l'injection d'une espèce de Graminées protège aussi contre les autres Graminées. Toutefois certaines Graminées semblent contenir un pollen plus actif, et, dans leur dernier travail, ces auteurs utilisaient, de préférence, la Phléole des prés.

Ma propre étude des cuti-réactions dans le cas des Graminées confirme leurs vues ; des sujets sensibles à une espèce réagissent positivement aux autres, même si l'une fleurit en juin, et l'autre en août.

En Amérique, la sensibilisation aux Composées représente la forme la plus importante de la Fièvre des Foins. Mais dans les Composées mêmes existent des subdivisions de nature séro-biologique.

...On peut imaginer un individu sensible aux protéines du Solidage, qui peut présenter de façon seulement secondaire de la sensibilité aux Jacobées, avec lesquelles il n'a peut-être jamais été en contact antérieurement. Ce sujet peut, par suite, montrer une réaction marquée aux premières et une réaction légère aux autres ; et cependant en vertu de l'affinité biologique des deux protéines, l'immunité à l'une d'elles peut conférer la résistance vis-à-vis de l'autre.

...On peut se rendre compte d'une autre façon de la parenté qui unit les protéines des Composées. Un sujet qui est sensible par exemple aux Jacobées et Solidages, est injecté de la façon habituelle avec du pollen de Jacobées, et on observe à certains intervalles la réaction aux Solidages. Dans certains cas ainsi étudiés, il a été évident que, avec la diminution de l'intensité de réaction aux Jacobées, il y a diminution semblable aux Solidages ; celle-ci toutefois suit de quelque temps la première, jusqu'à ce que la réaction aux Jacobées ait à peu près disparu.

(11) R. COOKE, E. FLOOD ET A. COCA

**The nature of the process and of the mechanism
of the alleviating effect of specific treatment**

(Journal of Immunology, Février 1917)

Depuis que fut établie la relation étiologique entre les pollens de certaines plantes et la Fièvre des Foins, plusieurs expérimentateurs ont étudié la question de la nature des substances actives de ces pollens, ainsi que le mécanisme de l'effet curatif des deux formes de traitement spécifique : avec l'antitoxine, ou « pollantine » de Dunbar ; et avec l'immunisation active, telle que la pratiquait Noon.

Primitivement, ces deux méthodes de traitement étaient basées sur la supposition que les substances actives des pollens sont des toxines (toxalbumines) auxquelles la première méthode attribuait une immunisation passive, tandis que la seconde produisait une immunisation active par la production d'anticorps spécifiques.

Cette conception a été supplantée par la théorie de Wolff-Eisner, en vertu de laquelle les manifestations cliniques de la Fièvre des Foins sont l'expression de l'hyper-sensibilité à un constituant, d'ailleurs non toxique des pollens.

La croyance de Dunbar à la nature toxique des substances actives des pollens est basée, en premier lieu, sur l'effet nuisible de ces substances sur des personnes sensibles ; et, en second lieu, sur le fait qu'il croyait avoir réussi à produire une antitoxine spécifique de ces substances par la méthode habituelle d'immunisation.

La principale objection à la supposition de la nature toxique des substances actives des pollens réside en ce fait que la quantité d'extraits de pollens qui est toxique

pour le sujet atteint de Fièvre des Foins ne l'est point pour les individus sains. Une telle résistance à une toxine véritable serait l'équivalent d'une immunité absolue, telle, qu'elle n'existe pas chez les individus de n'importe quelle espèce sensible aux toxines. Cette non-sensibilité des individus normaux aux toxines est comparable à la résistance relative naturelle de certaines personnes pour la toxine diphtérique. Toutefois, ainsi que l'ont montré Cooke et Van der Vêr, la différence entre ces deux états réside dans ce fait que : dans le cas de la Diphtérie la résistance dépend toujours de la présence dans les humeurs de l'organisme d'antitoxines naturelles, tandis que dans le premier cas, on n'a pas pu mettre en évidence la présence de tels anticorps.

L'injection d'une toxine est suivie de la production d'une antitoxine, et ceci, dit Dunbar, est accompli, en ce qui concerne le pollen de Graminées, par sa préparation appelée « Pollantine ».

Toutefois, l'assertion de Dunbar a été réfutée par Wolff-Eisner, qui lui oppose deux objections principales : 1° la courbe de saturation de l'extrait de pollen et de la Pollantine, n'est pas en harmonie avec la loi des proportions multiples qui régit la neutralisation des toxines connues et des antitoxines ; 2° l'antitoxine de Dunbar est toxique pour les sujets atteints de Fièvre des Foins, quand on la leur injecte sous la peau. On peut y ajouter une troisième objection : c'est que les sérums normaux de bétail, ainsi que l'a montré Weichardt, ont un effet thérapeutique au moins égal à celui de la « Pollantine ».

La méthode de Dunbar de détermination de la présence d'antitoxines spécifiques dans sa Pollantine fut d'abord uniquement thérapeutique, les réactions de précipitation et de fixation du complément lui faisant défaut. Plus tard, en 1908, il prétendit réussir à démontrer la

présence de ces antitoxines par la dernière de ces méthodes.

La valeur de la preuve thérapeutique est douteuse, par suite de l'observation de Weichardt : qu'un effet similaire est obtenu avec du sérum d'animaux sains pris au cours de l'été. Et les résultats de Dunbar, au point de vue des preuves « in vitro » ne sont pas en accord avec les nôtres, qui furent obtenus au cours d'un essai d'immunisation de deux lapins avec des extraits concentrés de pollen de Jacobée et d'Agrostide.

Le cours du traitement fut le suivant : pour les injections, des extraits simples de pollens furent préparés avec 0,8 % de NaCl, et on ajouta 0,25 % de « tri-kresol ». Les extraits de pollens de Jacobées contenaient 1 milligr. 34 d'Azote par cmc. Les extraits de pollen d'Agrostide contenaient 0 milligr. 55 d'Azote par cmc. Entre le 5 juin et le 17 juillet, 208 lapins reçurent 28 injections intraveineuses d'Agrostide, et 77 lapins reçurent le même nombre d'injections de Jacobées. Les injections furent faites les : premier, cinquième, sixième, neuvième et treizième jours, puis journellement ensuite, sauf les dimanches. On fit d'abord, pour les cinq premières injections, 1 ou 2 cmc de R¹ (Jacobée) — et 2 ou 4 cmc de R. T.⁸ (Agrostide). — Puis on réduisit ces doses à 0 cc 4 et 0 cc 8 respectivement. Au douzième jour du traitement les animaux furent saignés, et 0 cc 2 de sérum fut mélangé, dans deux séries, avec des doses décroissantes des extraits de pollens correspondants, de 0 cc 2 à 0 cc 003. Après 24 heures, aucune précipitation ne s'était produite dans aucun des mélanges.

Des séries semblables, où on ajouta à chaque tube 0 cc 5 de sérum frais de cobaye (complément) furent préparées, avec le sérum des lapins inactivé, afin de faire l'épreuve de la fixation du complément. Cependant aucune trace de fixation spécifique ne fut observée dans aucun des mélanges.

Toutes ces expériences furent contrôlées avec des séries semblables faites avec du sérum de deux lapins normaux.

Le sang des lapins fut de nouveau examiné au vingt-deuxième jour, au trente-troisième, au quarante-cinquième ; mais on ne trouva jamais les anticorps recherchés.

Un troisième lapin reçut treize injections de 0 cc 8 de R. T.⁸, son sérum fut examiné comme ci-dessus décrit, toujours avec des résultats négatifs.

Ces résultats négatifs sont en accord avec la théorie de Weichardt opposée à celle de Dunbar.

Néanmoins comme les réactions de précipitation et de fixation du complément sont des méthodes moins probantes que la réaction d'anaphylaxie, pour montrer la production d'anticorps chez les animaux injectés, nous avons fait une série d'expériences ayant pour but la sensibilisation active de cobayes aux extraits de pollens. Avec cette réaction sensible, digne de confiance, on ne réussit pas non plus à montrer la production d'anticorps après injections d'extraits de pollens.

Dunbar rapporte la sensibilisation active de quatorze cobayes sur vingt-un injectés avec du pollen de seigle. Quoiqu'il n'y ait aucune raison de donner aux divers pollens des propriétés antigéniques différentes, nous sommes incapables de donner une explication à ces observations contradictoires.

La faillite de l'assertion de Dunbar concernant la qualité spécifique de sa Pollantine enlève le support le plus solide de son affirmation de la nature toxique des substances polliniques actives.

Quand nous considérons les bases de la théorie de Wolff-Eisner de la nature anaphylactique de la Fièvre des Foins, nous voyons qu'elle repose surtout sur ce fait que les individus malades sont sensibles, à un degré plus ou moins élevé, à l'administration locale ou géné-

rale d'une substance qui, au moins pour 90 % des gens, est inoffensive à une dose 500 ou 1.000 fois plus forte. Evidemment l'hypersensibilité peut être dite évidente dans un tel fait.

Il faut se demander si chacun des deux autres phénomènes caractéristiques de l'état anaphylactique est présent dans la Fièvre des Foins ; nous voulons dire : le phénomène de l'antianaphylaxie, ou Désensibilisation ; et celui de la cession passive de l'hypersensibilité.

À côté du choc anaphylactique, l'état de désensibilisation est le phénomène le plus frappant de l'hypersensibilité, et on peut généralement la réduire par l'injection d'une quantité d'antigène appropriée. Puisqu'il a été montré impossible, expérimentalement, de sensibiliser des animaux au pollen, nous devons borner notre étude au phénomène de la Désensibilisation aux sujets humains.

En fait, on a montré la possibilité de rendre résistants à l'action locale de pollens respectifs des sujets atteints de Fièvre des Foins. Cet état de résistance se distingue de celui de la désensibilisation expérimentale chez les animaux par les traits suivants :

Il s'établit en général seulement après un certain nombre d'injections de pollen spécifique, au lieu de s'établir après une seule injection ;

Il s'établit, dans certains cas, avec un nombre moindre d'injections et dans un temps plus court que dans d'autres cas ; parmi ceux-ci, les plus sensibles cèdent plus facilement au traitement.

.....

...En rassemblant les faits utiles, cliniques et expérimentaux, relatifs à la Fièvre des Foins, nous pouvons formuler la conception suivante de cette forme, et en vérité de toutes les formes de la sensibilisation humaine naturelle :

1° La Fièvre des Foins est l'expression clinique symp-

tomatique d'une hypersensibilité locale ; les substances polliniques actives ne sont pas des toxines.

2° L'hypersensibilité s'établit spontanément, et jamais par un processus d'immunité. Ceci a été établi de deux façons :

Premièrement par l'observation de Dunbar, confirmée par Cooké, que des individus peuvent être sensibles à des pollens de plantes exotiques, avec lesquelles ils n'ont jamais eu de contact ;

Secondement par l'observation de Cooke que des individus naturellement sensibles à une seule protéine ne peuvent être rendus sensibles, artificiellement, à une autre protéine, qu'elle soit animale ou végétale.

3° La sensibilisation n'est pas directement héréditaire (Cooke et Van der Veer) quoique la tendance à une sensibilisation spontanée soit héréditaire, de façon générale.

4° On ne peut mettre en évidence par aucune des réactions d'immunité, la présence de substances genre anticorps, dans le sang de personnes sensibles. Ces substances sont présentes dans les tissus sensibles ; on ne peut les augmenter artificiellement par les processus usuels d'immunisation.

5° Le mécanisme de la vaccinothérapie est le même que celui de la Désensibilisation dans l'anaphylaxie expérimentale.

La disparition des symptômes dure aussi longtemps que dure la combinaison, dans les tissus, entre les antigènes respectifs et les substances genre anticorps.

(12) W. SCHEPPEGRELL

**The classification of Hay-Fever pollens from
a biological standpoint**

(Boston medical and surgical Journal, 12 Juillet 1917)

La connaissance précise des pollens qui causent la Fièvre des Foins est importante au point de vue étiologique comme au point de vue thérapeutique.

Pour combattre la Fièvre des Foins nous devons connaître les plantes qui produisent les pollens nuisibles, afin de les déraciner ou d'empêcher qu'elles atteignent l'état de pollénisation, et, quand ces mesures ne peuvent être prises, afin de faire éviter aux sujets les localités infectées.

Cette connaissance est nécessaire, de même, au point de vue thérapeutique, car le traitement actuel donne la préférence à des méthodes dont l'application exige l'étude des pollens.

...La méthode usuelle d'essai de la susceptibilité du sujet à l'ophtalmo ou la cuti-réaction n'est pas scientifiquement exacte, car la question n'est pas de savoir si un sujet réagit aux divers pollens, mais s'il est sensible au pollen auquel il est exposé.

Nous avons par exemple trouvé dans l'Est plusieurs personnes sensibles au pollen de l'*Artemisia heterophylla* de l'Ouest, mais l'usage thérapeutique de cet extrait, en dépit de la réaction du sujet, ne serait pas indiqué à New-York ou en Pensylvanie, car cette plante se rencontre dans les Etats du Pacifique, mais pas dans les Etats de l'Est. De même plusieurs sujets, en Californie, réagissent au pollen de la Jacobée commune mais l'emploi de cet extrait ne serait pas judicieux en Californie où la Jacobée commune n'est pas rencontrée.

L'épreuve de la susceptibilité du sujet doit donc être dirigée vers le pollen auquel il est exposé. Ceci peut être déterminé facilement par les tables pollinométriques, et ces connaissances doivent être à la base de l'application de la Pollinométrie. /

Tables pollinométriques

Ce sont des lames de verre ordinaire dont le centre est recouvert d'une couche de glycérine, et qu'on regarde au microscope. Comme la glycérine offre une surface de réfraction inégale, on injecte ordinairement, pour corriger cette réfraction, une solution de Lugol, qui en outre simplifie l'identification des pollens.

Toutes les Graminées, en raison de leur pourcentage élevé d'amidon, sont colorées en bleu foncé, ce qui les distingue facilement des autres pollens.

Les Ambrosiacées (Jacobée) sont colorées en brun par l'iode, et sont reconnaissables à leurs spicules.

Les Amaranthes, Chenopodiacées ont un pourcentage moyen d'amidon et sont colorées en partie par l'iode ; ces pollens sont sphériques et unis.

Les Artemisées sont colorées en brun ; on les reconnaît à leur apparence trilobée, ou ovale, avec rainures longitudinales.

Comme on trouve en général plusieurs variétés de pollens, le plus important de ceux-ci se distingue par son nombre plus élevé.

Après avoir reconnu et compté les pollens, on en estime le nombre par cm^2 en 24 heures. Ce nombre est important : pour beaucoup d'espèces : 25 par cm^2 indiquent qu'il y a dans l'air assez de pollens pour causer la Fièvre des Foins chez beaucoup de sujets ; et 100 par cm^2 , que le nombre des pollens provoquera des crises sévères.

L'étiologie de la Fièvre des Foins a été très simplifiée

par la connaissance du fait que seuls les pollens atmosphériques en sont responsables, et que ces pollens sont produits seulement par les plantes dont le pollen est transporté par le vent. Ces plantes sont dépourvues de couleurs ou d'odeurs attirantes.

...Les plantes ayant des fleurs odorantes ou de couleurs vives, attirent les insectes ; ces fleurs ne sont jamais responsables de la Fièvre des Foins. Quelques-unes : Verge d'Or, Tournesol, Achillée, etc., contiennent des pollens toxiques, mais comme ce ne sont pas là des pollens atmosphériques, ils ne causent pas la Fièvre des Foins, sauf dans le cas d'inhalation directe.

...Toutes les personnes sensibles ne le sont pas aux mêmes pollens. Ainsi plusieurs personnes souffrent au printemps des pollens de Graminées, et sont guéries quand les tables pollinométriques montrent que ces pollens ont disparu. Peu après quand les pollens de Jacobées apparaissent dans l'air, la plupart de ces sujets ne sont pas atteints de Fièvre des Foins, malgré que ces pollens produisent en général une réaction plus forte. D'autre part les personnes sensibles au pollen des Jacobées, sont peu dérangées au printemps, malgré le grand nombre des pollens de Graminées dans l'air.

Mais il y a des sujets qui sont sensibles aux deux sortes de pollens.

Il y a des degrés très variables de réaction parmi les pollens. Les plus actifs sont ceux des Artemisées, puis viennent les Ambrosiacées (Jacobées), puis les Graminées. Il y a aussi les pollens qui ne produisent la Fièvre des Foins chez des personnes sensibles que s'ils sont inhalés en grand nombre.

.....
...Parmi les Artemisées, les plantes à Fièvre des Foins les plus importantes des Etats du Pacifique et des Montagnes Rocheuses, on compte environ deux cents varié-

tés. On cite quinze variétés d'Ambrosiacées, et des milliers d'autres.

Si l'application de la Pollinothérapie exigeait l'emploi de l'extrait du même pollen auquel le sujet est sensible, la méthode serait impraticable, d'autant plus que beaucoup de sujets réagissent à plusieurs sortes de pollens.

Nous avons fait une série de recherches afin de diviser les pollens les plus communs causant la Fièvre des Foins, en groupes morphologiquement semblables, de nombre aussi restreint que possible, afin de simplifier la question de la pollinothérapie.

Nous en avons ainsi réduit le nombre à quatre groupes. Si nous réussissons à trouver un pollen qui, morphologiquement, représenterait, chaque groupe, cela simplifierait plus encore la question du traitement.

Ces quatre groupes sont : les Ambrosiacées, Graminées, Artemisiées et Chenopodiacées. Le type des Ambrosiacées est la Jacobée commune. Les divers genres de cette famille produisent une Fièvre des Foins semblable pour chaque genre. La grande majorité des personnes sensibles à un membre du groupe l'est aussi aux autres membres. Morphologiquement, on peut donc classer en un seul groupe tous les membres de la famille des Ambrosiacées. Comme c'est là la cause principale de la Fièvre des Foins dans les Etats de l'Est et du Sud, l'application de la pollinothérapie en est pratiquement très simplifiée.

Dans le groupe des Graminées il en est de même ; les variétés diffèrent beaucoup suivant les localités, mais leur réaction varie seulement en degré. Dans ce groupe rentrent les Céréales : froment, orge, avoine, etc.

...Nous en dirons autant pour les Artemisiées et Chenopodiacées ; un extrait de pollen d'une plante du groupe sera applicable à tous les membres du groupe.

(13) RALPH O. CLOCK

« A stable pollen antigen »

(*Journal of infectious diseases*, Octobre 1917)

« Les travaux antérieurs sur la préparation des extraits de pollens ont mis en lumière ce fait que les extraits aqueux sont instables et rapidement détériorés, perdant leur puissance au bout de trois semaines environ. Ce point a été mentionné par Dunbar, et accentué par Kœssler, qui dit :

...L'extrait de pollen n'est pas stable, surtout les dilutions fortes. Par une protéolyse progressive après trois ou quatre semaines; il acquiert des propriétés toxiques nettes qui amènent des réactions sévères. La solution doit donc, si l'on veut éviter ces réactions, être préparée fraîchement (tous les huit ou dix jours). La substance à injecter doit être non seulement stable, mais toujours de même force quand on utilise la même dilution. Aucun extrait de pollen ne peut satisfaire cette condition s'il est plus vieux que trois semaines.

Il apparut donc que les extraits de pollens ne pourraient être utilisés largement par les médecins, avant qu'une méthode quelconque d'extraction soit trouvée, qui assurerait la stabilité du produit. Avec ce but en vue, nous avons préparé des antigènes-pollens que nous avons soumis à des épreuves sérieuses de stabilité.

Le pollen des plantes à fleurs, était obtenu de la même façon, depuis le 23 mai 1914, jusqu'au 9 septembre 1914. On observait de près les plantes, et aussitôt que quelques-unes des gousses de pollen commençaient à s'ouvrir, les sommités fleuries étaient coupées avec un bout de tige convenable, de telle sorte que l'on pouvait placer facilement les fleurs, avec la queue coupée dans l'eau, la fleur

pendant sur le bord du bassin. Les vases étaient placés dans des salles bien éclairées, protégées soigneusement contre les courants d'air, sur de longues tables couvertes d'un papier propre et lisse. Quand les sommités fleuries, qui continuaient à « vivre » pendant un temps court, commençaient à verser leur pollen sur le papier, le pollen était recueilli soigneusement avec des brosses à poils de chameau, et desséché en couches minces dans des dessicateurs vides, sur de l'acide sulfurique, à la température de la salle, dans l'obscurité. Le pollen devait rester dans les dessicateurs un mois ou plus ; on les rasemblait alors en masse dans des bocaux, qui étaient réunis dans des dessicateurs.

A cet état sec, le pollen ne se détériore pas : suivant Goodale, on l'a conservé 23 à 30 ans sans aucune perte de son pouvoir antigénique. Tous les antigènes ont été préparés avec ce stock de pollen desséché.

On fit un mélange à parts égales en poids, de pollens de : phléole, agrostide, herbe de juin, herbe du verger, seigle, patience, pâquerette, maïs, jacobée et verge d'or, ceux-ci étant les pollens connus pour causer le plus grand nombre des cas de Fièvre des Foins, du type printanier et automnal.

Comme dans les travaux expérimentaux établis par d'autres auteurs dans ce pays, le pollen était extrait en solution salée, nous avons d'abord préparé des antigènes d'après cette méthode afin d'éprouver leur stabilité.

Antigène 10. — Le 29 janvier 1913, 2 gr. 03 du mélange de pollens mentionnés furent broyés avec de la poussière de verre dans un mortier, en utilisant une solution salée à 9 % pour humecter le mélange, qui fut broyé pendant deux heures et demie. On ajouta une quantité suffisante de solution salée à 9 %, pour amener le volume total à 145 cmc, ce qui, d'après Kœssler, Noon, Freeman et autres, donnait une dilution telle que 1 cmc équivaut ap-

proximativement à 44.000 unités de pollen ; l'unité de pollen ayant été choisie arbitrairement par ces auteurs comme l'équivalent de *un millionième de gramme* de pollen. Le mélange fut agité pendant trente minutes, et placé à 37° centigrades pendant seize heures. Il était alors secoué pendant une heure, centrifugé et passé à travers des filtres de Buchner et Berkefeld. Du Trikresol à 0,3 % était ajouté comme antiseptique.

Après avoir été préparé, l'antigène était conservé dans une chambre réfrigérante à 5° centigrades environ. Avant de la titrer, on faisait une dilution à 10 % de l'antigène avec de l'eau distillée stérilisée comme solvant, rendant ainsi l'antigène isotonique ; puis on diluait à 1 % avec une solution salée physiologique.

En utilisant pour le titrage de la fixation du complément la même technique que celle adoptée par les Laboratoires de Recherches du « Département of Health » — de New-York — une unité de pollen fut trouvée être l'équivalent approximatif de $1/23^{\circ}$ d'unité d'antigène 10 (tableau I), en prenant pour unité d'antigène la plus petite quantité qui donne une fixation complète dans les séries hémolytiques.

De l'immun-sérum fut obtenu, provenant de lapins qui avaient été immunisés avec un nombre graduellement croissant d'unités de pollen. Le tableau I montre que : 0 gr. 000.025 de pollen est l'unité d'antigène (la plus petite quantité qui donne la fixation complète). Comme l'unité de pollen est de : 0 gr. 000.001 de pollen il s'ensuit que une unité de pollen équivaut à $1/23^{\circ}$ d'unité d'antigène. Avec ceci comme base de mesure de la puissance antigénique, du pollen extrait dans une solution salée à 9 % donnait un antigène qui se détériorait rapidement. En moins de 16 jours, 40 % étaient décomposés ; en un mois 50 % ; au bout de sept semaines, il subsistait seulement des traces des propriétés antigéniques (tableau II).

Onze antigènes furent préparés et essayés comme plus

haut décrit, et tous montrèrent la même détérioration rapide. Ceci confirme l'affirmation de Koessler : sur l'instabilité des extraits salés.

Comme la glycérine avait été utilisée avec succès pendant plusieurs années pour préserver l'antitoxine diphtérique-étalon, on décida d'incorporer de la glycérine dans la méthode de préparation des antigènes pollens afin de prévenir, si possible, la détérioration rapide de la protéine de pollen. En conséquence, on prépara l'antigène de la façon suivante en traitant par le sel et la glycérine :

Antigène 12. — Le 26 février 1915, 2 grammes 98 de pollen sec, du mélange plus haut décrit, fut traité par 243 cmc d'un solvant composé de 33,3 % d'une solution de NaCl à saturation, et de 66,66 % de glycérine. La même technique que pour l'antigène 10 fut utilisée, sauf qu'on n'ajoutait aucun antiseptique après que l'antigène eût été passé dans un filtre Berkefeld.

L'antigène était assemblé dans une chambre à 5° centigrades, et avant d'être titré, rendu isotonique en le diluant à 10 % par de l'eau distillée stérilisée ; et on en faisait ensuite une dilution à 1 % avec une solution salée.

Les titrages de la fixation du complément, selon la technique décrite, montraient que une unité de pollen était équivalente, approximativement, à $1/20^{\circ}$ d'unité d'antigène 12 (tableau III) .

Avec ceci comme base de mesure de la force d'un antigène, le pollen traité par 66.66 % de glycérine avec une solution saturée de NaCl à 33,33 %, donnait un antigène qui a été reconnu remarquablement stable, et puissant, et qui reste stérile.

Le tableau III montre que 0 gr. 000.020 de pollen est l'unité antigénique (la plus petite quantité qui donne la fixation complète). Comme on prend pour unité de pollen 0 gr. 000.001, il est évident que une unité de pollen équivaut à $1/20^{\circ}$ d'unité d'antigène 12.

TABEAU 1

Titrage de l'Antigène 10 (Extrait salé) — 3 Février 1915

NOMBRE de TUBES	Immun. sérum. cmc	ANTIGÈNE		COMPLÈMENT à 10 % cmc	SOLUTION SALÉE à 9 % cmc	SUSPENSION d'érythrocytes sensibilisés cmc	RÉSULTATS
		1/100 de cmc	grammes de pollen				
1	0,01	0,25	0,000025	0,1	0	0,2	+
2	0,01	0,20	0,000020	0,1	0	0,2	+
3	0,01	0,15	0,000015	0,1	0,05	0,2	+
4	0,01	0,10	0,000010	0,1	0,10	0,2	+
5	0,01	0,05	0,000005	0,1	0,15	0,2	—
6	0,01	0,025	0,0000025	0,1	0,20	0,2	—
7	0	0,4		0,1	0	0,2	—
8	0	0,3		0,1	0	0,2	—
9	0	0,2		0,1	0,05	0,2	—
10	0	0,1		0,1	0,10	0,2	—
11	0	0,05		0,1	0,15	0,2	—
12	0,02	0		0,1	0,20	0,2	—

TABLEAU II

Résultats du Titrage ultérieur de l'Antigène 10

DATE du TITRAGE	ANTIGÈNE		RÉSULTATS
	$\frac{1}{10}$ Cmc	Grammes de Pollen	
19 Février 1915	0,25	0,000025	+
	0,20	0,000020	+
	0,15	0,000015	—
1 ^{er} Mars 1915..	0,25	0,000025	+
	0,20	0,000020	—
24 Mars 1915..	0,25	0,000025	±
	0,20	0,000020	—

En comparant ce tableau avec le tableau I, on voit que l'extrait salé (antigène 10) donnait une fixation complète dans le premier tube seulement ($\frac{1}{25}$ d'unité d'Antigène égale une unité de pollen). Par conséquent, l'ex-glycéro-salin (antigène 12) donnait une fixation complète dans le premier tube seulement ($\frac{1}{25}$ d'unité d'antigène égale une unité de pollen). Par conséquent, l'extrait glycéro-salin est 25 % plus fort en pouvoir antigénique que l'extrait salé.

L'antigène 12 fut assemblé à la température de la chambre de réfrigération, et fut ultérieurement titré aux dates suivantes : 24 mars 1915, 6 mai 1915, 19 mai 1915, 23 juin 1915, 19 juillet 1915, 13 septembre 1915, 1^{er} mai 1916.

TABLEAU III

Titrage de l'Antigène 12 - 1^{er} Mars 1915

ANTIGÈNE		RÉSULTATS
¹ / ₁₀₀ de Cmc	Grammes de pollen	
0,25	0,000025	+++ +
0,20	0,000020	+++ +
0,15	0,000015	+++
0,10	0,000010	++
0,05	0,000005	—
0,025	0,0000025	—

Dans ces tableaux on s'est servi de l'étalon de Citron, pour marquer la force de la réaction, c'est-à-dire que :

L'absence complète d'hémolyse est indiquée par le signe	++++
L'hémolyse faible	— — — —
L'hémolyse partielle	— — ++
L'hémolyse presque complète	— — +
L'hémolyse pratiquement complète	— — ±
L'hémolyse complète	— — —

Les mélanges d'immun-sérum, d'antigène et de complément furent mis dans la chambre à glace pendant 15 heures, avant d'ajouter les érythrocytes sensibilisés. Les résultats furent lus après une heure à 37°.

Le résultat de ces titrages fut exactement le même que celui montré par le tableau III. En d'autres termes, l'antigène resta quatorze mois sans qu'aucune détérioration put être déterminée par la réaction de la fixation du complément. Durant cette période, aucunes propriétés anti-complémentaires ne se développèrent. Des examens bactériologiques répétés montrèrent l'antigène stérile à chaque fois. De temps à autre, d'autres antigènes furent préparés et éprouvés de la même façon, et tous montrèrent la même stabilité uniforme.

Résumé

Les antigènes de pollens, préparés en traitant le pollen sec par 66,66 % de glycérine et 33,33 % de solution saturée de NaCl, comme plus haut décrit, et assemblés dans la chambre réfrigérante à 5° centigrades se conservent quatorze mois sans aucune perte décelable de ses propriétés antigéniques.

Non seulement de tels antigènes de pollens restèrent très stables, mais ils furent à l'abri de tout développement bactérien et ne montrèrent pas le développement de propriétés anticomplémentaires.

Les pollens traités par glycérine et sel, produisirent des antigènes de 25 % plus forts, en propriétés antigéniques, que les antigènes préparés en traitant le pollen seulement par une solution salée.

Le pollen traité par solution salée donnait des antigènes qui se détérioraient assez rapidement ; des traces seulement de propriétés antigéniques subsistent à la fin de sept semaines ».

(14) J. C. WALKER ET J. ADKINSON

« The Sensitization of Hay-Fever and Asthmatic patients to the proteins found in the different parts of plants and to the individual proteins of the Cereals »

(Journal of medical Research, Novembre 1917, page 277)

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à étudier si ces sujets qui sont sensibles au pollen des plantes étaient sensibles également aux protéines que l'on trouve

dans les autres parties de la même plante. Si l'on trouvait en grande quantité de ces autres parties des protéines semblables à celles du pollen, l'obtention des protéines nécessaires pour la désensibilisation serait simplifiée, puisque la protéine de la plante entière serait utilisable, au lieu de la seule protéine de pollen.

Comme le pollen des Ambrosiacées (*Ambrosia Artemisia*) est la cause principale de la Fièvre des Foins et de l'Asthme d'Automne, cette plante fut choisie pour représenter la famille des Composées.

Comme plante représentative des Graminées, causes principales des types printaniers de la Fièvre des Foins et de l'Asthme, nous avons choisi le maïs. Le choix de la plante de maïs était d'un intérêt d'autant plus grand qu'il nous permettait de comparer la sensibilisation des sujets aux protéines individuelles de pollen de maïs et de graine de maïs.

En d'autres termes, nous pouvons établir si des sujets sensibles aux protéines de pollen de maïs l'étaient également aux protéines de graines de maïs, et vice-versa...

Les sujets qui étaient sensibles au pollen d'Ambrosiacées furent expérimentés aussi avec les protéines retirées des semences, des feuilles, des tiges et racines réunies, de la plante Ambrosiacée. Cette partie du travail est représentée dans le tabelau I (suit un tableau portant sur des sujets inoculés avec ces protéines diverses ; la plus forte dilution à laquelle le sujet réagissait était notée ; les résultats de la réaction de sensibilité étaient indiqués par des signes : 0, +, —, $\pm$).

Les sujets qui étaient sensibles aux protéines de graines de maïs ou au pollen de maïs furent expérimentés de même avec les protéines réunies de pollen et de graines de maïs ; le tableau II représente ce travail (tableau comparable au premier, portant sur six sujets, inoculés avec des graines, ou de pollen, et indiquant les résultats

obtenus au point de vue réaction de sensibilité ou cuti-réaction).

(Un troisième tableau, enfin, comporte l'analyse des résultats obtenus en inoculant à trois sujets des protéines de céréales diverses, mais en ayant soin de faire la recherche de la réaction de sensibilité pour chaque protéine en particulier — protéose, globuline, prolamine, etc...).

...Le pollen pur d'Ambrosiacée fut traité par une petite quantité de sérum normal ; on l'y laissa 24 heures, en remuant fréquemment, puis on ajouta une quantité d'alcool absolu suffisante pour en faire une solution alcoolique à 12 %, et on filtra le tout. On prépara de cette façon une solution au 1/100^e, en poids, de pollen, dans 12 % d'alcool, et on fit les dilutions nécessaires.

Les graines de Jacobée furent finement moulues et traitées par de l'alcali dilué ; au bout de 24 heures, l'extrait alcalin fut précipité par un acide, filtré, desséché. Ce précipité contient la protéine de la graine. Le filtrat fut dialysé, évaporé doucement jusqu'à séc. Ce résidu devait contenir toute protéose, albumine, ou globuline, pouvant exister dans la graine.

Les racines et tiges réunies, les feuilles de Jacobée, furent traitées de semblable façon. Les protéines de pollen de maïs, et de graines de céréales, furent obtenues par les méthodes usuelles.

La réaction cutanée fut employée pour déterminer la sensibilité des sujets aux protéines. A l'exception du pollen de Jacobée, qui fut utilisé en dilutions variables, les réactions furent faites avec les protéines d'une poudre concentrée à laquelle on ajoutait une goutte de solution décimale de soude pour les dissoudre.

.....
Les conclusions auxquelles furent amenés les auteurs à la suite de cette étude sont les suivantes :

Les sujets qui sont très sensibles au pollen de Jacobée sont seulement légèrement sensibles pour la plupart, et, usuellement, ne le sont pas du tout, aux protéines des autres parties de la plante de Jacobée. Les parties autres que le pollen ne sont donc pas cause de la Fièvre des Foins, ni de l'Asthme ; et le pollen est la seule partie de la plante utile pour la désensibilisation.

Les sujets qui sont sensibles au pollen de maïs et à ses protéines peuvent l'être ou non aux protéines de graines de maïs et inversement.

Les sujets varient quant à la sensibilisation aux protéines individuelles de chaque céréale, et aux protéines semblables des diverses céréales.

La cuti-réaction semble être un moyen de séparer des protéines très proches, précisément quand d'autres moyens tels que les propriétés chimiques et physiques n'y réussissent pas.

(15) J. C. WALKER AND ADKINSON

**A comparison between the cutaneous
and the intradermal tests in the sensitization
of asthmatic and Hay-Fever patients**

(Journal of medical Research, Novembre 1917)

Pour faire ce travail nous avons choisi neuf sujets asthmatiques sensibles aux protéines de pellicules de cheval ; cinq asthmatiques et deux sujets atteints de Fièvre des Foins, sensibles surtout au pollen de Phléole ; six asthmatiques et six sujets atteints de Fièvre des Foins sensibles surtout au pollen de Jacobée.

Les réactions cutanée et intradermique furent faites

avec une solution centinormale de soude de protéines de pellicules de cheval, et avec un solution alcoolique à 12 % de pollen. Des réactions de contrôle furent faites avec des solvants semblables sans protéines ; et celles-ci furent toujours négatives, montrant ainsi que le volume de la solution et le solvant lui-même n'étaient pas irritants. La façon de faire la cutiréaction a été décrite dans des articles antérieurs. Dans l'intradermo-réaction, nous injections dans le derme 1 cmc de la solution de protéine.

Aussitôt après que les réactions étaient faites on mesurait les dimensions de la réaction ; puis à nouveau une demi-heure plus tard. Les mesures étaient prises sur deux diamètres, en centimètres et en dixièmes de centimètres. Comme il n'y a rien à mesurer aussitôt après la cutiréaction ; et comme les diamètres du cercle, aussitôt après l'injection dans le derme, mesurent 0 cm 6 x 0 cm 6, ces mesures ne sont pas enregistrées ici. Mais il faut se rappeler cet état de la réaction immédiate afin d'apprécier les mesures enregistrées, puisque toute augmentation appréciable de ces mesures signifie réaction positive.

Suit un premier tableau qui compare les résultats de la cuti et de l'intradermo-réaction chez des sujets (9) ayant subi les deux réactions avec des protéines de pellicules de cheval et du sérum de cheval. L'auteur, après analyse, en tire des conclusions détaillées.

Le tableau suivant est semblable au précédent, sauf que les réactions furent faites avec le pollen d'Agrostide ou de Phléole, et que ces sujets avaient reçu, avant les réactions, une série d'injections de désensibilisation.

Dans un autre tableau comparatif, les réactions furent faites avant traitement, et cette fois avec les pollens de Jacobée, de pâquerette, de solidage.

Le quatrième et dernier tableau présente huit sujets qui subirent les deux réactions après avoir reçu une série d'injections désensibilisantes de pollen de Jacobée.

Après analyse et discussion de ces divers tableaux, les auteurs résument leurs observations dans les conclusions suivantes :

La cuti-réaction est spécifique ; elle sépare des protéines très voisines. Elle est suffisamment sensible sans l'être trop. C'est un index sûr d'un bon traitement, lequel diminue progressivement et graduellement la positivité de la réaction.

Elle est facile à faire et n'incommodé pas le sujet.

L'intradermo-réaction est bien moins spécifique ; elle ne sépare pas toujours des protéines très voisines ; elle peut par suite ne pas être spécifique. Elle est trop sensible ; ce n'est donc pas un index sûr de bon traitement. Celui-ci quelquefois augmente la positivité de la réaction, quelquefois la diminue, quelquefois enfin ne la modifie pas ; elle est donc moins stable. D'autre part elle est plus difficile à faire, cause au sujet de l'ennui et de la gêne ; elle n'est donc pas pratique quand il faut faire la réaction avec plusieurs protéines.

(16) RALPH OAKLEY CLOCK

**« Comparative value of methods of
preparing pollen antigen »**

(*Journal of infectious Diseases*, Décembre 1917)

« Les méthodes utilisées pour préparer l'extrait de pollen n'ont aucune uniformité. Noon, selon la méthode originelle de Dunbar, traitait le pollen par l'eau distillée, en y ajoutant des congélations et dégels répétés. Freeman adopta le même procédé. Clowes précipitait le

pollen par l'acétone et le traitait par l'eau. Lowdernülk traitait le pollen par une solution salée physiologique avec 0,5 % de phénol. Kœssler employait une solution salée à 8,5 % pour avoir un extrait qu'il précipitait quelquefois avec dix fois son volume d'alcool à 95 %. Goodale préparait les extraits en épuisant le pollen dans de l'alcool à 15 %.

En face d'une telle diversité de méthodes, il nous a semblé intéressant de rechercher les mérites relatifs de chacune, afin de déterminer le mode d'extraction le plus efficace. Dans ce but, le 16 juillet 1913 nous avons préparé une série d'antigènes de pollens par diverses méthodes.

Préparation des antigènes

On fit un mélange à parties égales en poids de pollens secs de : phléole, agrostide, herbe de juin, herbe du verger, seigle, sorrel dock, pâquerette, maïs, jacobée et verge d'or. Une quantité définie de ce mélange fut traitée par différents solvants, selon la technique décrite dans un article antérieur (*Journal of Inf. Diseases* : Oct. 1917). Dans chaque cas, les proportions employées donnaient une dilution telle que : 1 cmc équivalait approximativement à 14.000 unités de pollen. L'unité de pollen avait été fixée par Noon comme l'équivalent de un millionième de gramme de pollen.

A) 1 gr. 0136 du mélange de pollens furent traités par 72 cc 6 de solvant, formé de : 66,66 % de glycérine et 33,33 % d'une solution saturée de chlorure de sodium.

B) A 10 cc d'antigène A on ajouta 0 cc 034 de phénol à 92 % en faisant une solution à : 0,5 % de phénol.

C) 1 gr. 008 de mélange de pollen furent traités par 72 cc de glycérine à 66,66 %.

E) 0 gr. 5203 de mélange de pollens fut traité par 37 cc 2 d'une solution de NaCl à 9 %.

F) 0 gr. 5434 de mélange de pollens fut traité par 38 cc 8 d'eau distillée.

G) 1 gr. 0064 de mélange de pollens furent traités par 71 cc 9 d'alcool à 15 %.

Epreuves de la Fixation du Complément

Les sept antigènes furent respectivement soumis, le 19 juillet 1915, à la réaction de la fixation du complément afin de déterminer le pouvoir antigénique relatif des extraits.

Les antigènes furent titrés par rapport à des sérums antipollens positifs, obtenus en immunisant des lapins avec un nombre croissant d'unités de pollens. On utilisa, pour tous les titrages de fixation du complément, la technique adoptée par les laboratoires du Département d'Hygiène de New-York. La technique est indiquée dans le tableau I, qui montre les résultats du titrage de l'antigène A.

Le tableau I montre que : 0 gr 000.020 de pollen constitue l'unité d'antigène (la plus petite quantité qui donne une fixation complète). Comme l'unité de pollen est de : 0 gr. 000.001 de pollen, il s'ensuit que : une unité de pollen équivaut à $1/20^e$ d'unité d'antigène A. Ce tableau montre aussi que cet antigène donnait une fixation complète du complément en dilution à $1/500^e$ (0 cc 20 de dilution à $1/100^e$).

Résultats

En prenant pour unité d'antigène la plus petite quantité qui donne une fixation complète dans les séries hémolytiques, l'équivalence entre unité d'antigène et unité de pollen fut trouvée être la suivante :

Une unité de pollen équivalait à :

TABLEAU 1

Titrage de l'Antigène A (Extrait Glycéro-salin)

TUBES	Immun. sérum cmc	ANTIGÈNE		10 % COMPLÈMENT cmc	SOLUTION SALÉE à 0,9 % cmc	SUSPENSION d'érythrocytes sensibilisés cmc	RÉSULTATS
		Solution à 1/100 cmc	Grammes de pollen				
1	0,01	0,25	0,000025	0,1	0,0	0,2	+
2	0,01	0,20	0,000020	0,1	0,0	0,2	+
3	0,01	0,15	0,000015	0,1	0,05	0,2	+
4	0,01	0,10	0,000010	0,1	0,10	0,2	+
5	0,01	0,05	0,000005	0,1	0,15	0,2	+
6	0,0	0,025	0,0000025	0,1	0,20	0,2	—
7	0,0	0,4		0,1	0,0	0,2	—
8	0,0	0,3		0,1	0,0	0,2	—
9	0,0	0,2		0,1	0,05	0,2	—
10	0,0	0,1		0,1	0,10	0,2	—
11	0,0	0,05		0,1	0,15	0,2	—
12	0,02	0,0		0,1	0,20	0,2	—

1/20	d'unité	d'antigène	A
1/20	—	—	B
1/50	—	—	C
1/50	—	—	D
1/25	—	—	E
1/150	—	—	F

Mais l'unité d'antigène C était si petite qu'on ne put la mesurer, même dans la dilution la plus faible (1/40) utilisée pour les titrages, vu qu'elle ne fixait pas complètement, mais donnait seulement une fixation partielle du complément.

Exprimés par les dilutions d'antigènes les plus élevées qui donnaient une fixation complète du complément, les résultats furent les suivants :

l'antigène	A	fixait	complètement	en	dilution	à	1/500
—	B	—	—	—	—	—	1/500
—	C	—	—	—	—	—	1/200
—	D	—	—	—	—	—	1/200
—	E	—	—	—	—	—	1/400
—	F	—	—	—	—	—	1/65
—	G	ne fixait pas complètement, même en dilution à 1/40.					

Résumé

Tous les antigènes furent préparés avec la même proportion de pollen et de solvant, de telle façon que 1 cmc d'extrait équivalait à 14.000 unités de pollen.

L'extraction de pollen la plus complète fut obtenue en utilisant un solvant composé de : 66,66 % de Glycerol et de 33,33 % de chlorure de sodium saturé.

Un tel extrait en dilution à 1/500^e donnait la fixation complète du complément. Le pollen traité par Glycérine et sel donnait des antigènes plus forts de 25 % en pro-

priétés antigéniques, que les antigènes préparés en traitant le pollen seulement par une solution salée. La dilution la plus élevée d'extrait salé qui donnait la fixation complète du complément fut : $1/400^e$.

Le phénol ne joua aucun rôle dans l'extraction du principe antigénique du pollen ; car les antigènes fixaient au même degré, que l'on ait utilisé ou non le phénol comme partie constituante du solvant.

La glycérine seule n'extrayait pas du pollen tout le principe antigénique ; l'extrait glycéro-salin n'ayant que $2/3$ de la force de l'extrait traité par glycérine et sel.

L'eau distillée donnait un extrait qui n'avait comme force que $1/8$ environ de celle de l'extrait glycéro-salin.

(18) R. COOKE

Hay-Fever and Asthma

(*New-York medical Journal*, 30 Mars 1918)

...Le Traitement de la Fièvre des Foins se fait au moyen d'injections sous-cutanées de petites doses de protéine spécifique. Il vaut mieux l'instituer six semaines avant le début usuel des troubles, à raison de une injection par semaine, par doses croissantes. Ces injections seront continuées pendant la saison, le tout constituant environ douze injections.

Le traitement curatif, c'est-à-dire institué après le début des symptômes, consiste en des injections fréquentes d'extrait de pollen : trois à quatre doses, d'abord chaque jour, puis tous les deux ou trois jours, puis en augmentant les intervalles tandis que s'accroissent les doses.

...Le rôle de ce traitement dans la Fièvre des Foins est mis en évidence par ce fait que 80 % des cas sont soulagées de 80 % de leurs symptômes.

Il y a toutefois des difficultés dans l'administration de l'extrait de pollen, provenant :

Soit d'une dose de désensibilisation trop forte, auquel cas apparaissent des symptômes locaux et généraux ;

Soit d'une dose insuffisante, lorsque les manifestations cliniques ne sont pas convenablement contrôlées. Le degré de sensibilisation est déterminé par la concentration à laquelle apparaissent l'ophtalmo et la cutiréaction. Il est de fait que plus le degré de sensibilisation est élevé, plus les doses de désensibilisation doivent être faibles, et plus le résultat thérapeutique est satisfaisant. Toute réaction excessive se traduit par une réaction locale au point d'injection, durant plus de trente-six heures, avec : œdème, érythème, démangeaisons. Les phénomènes généraux se manifestent de diverses façons : œdème de la face, toux paroxystique, asthme, urticaire généralisé, prurit, troubles gastro-intestinaux, collapsus cardiaque.

(19) W. SCHEPPEGRELL

**The treatment of Hay-Fever and Asthma by
Pollen Extracts and bacterial vaccines**

(*New-York medical Journal*, 1^{er} Juin 1918)

...Nous rapportons une analyse de 285 cas de traitement effectué en 1917, par injections hypodermiques d'extraits de pollens ou de vaccins bactériens.

Dans chaque cas on fit d'abord la réaction-diagnostic

pour savoir le ou les pollens auxquels le sujet est sensible. La sélection de ces pollens fut faite selon notre classification biologique des principaux pollens qui causent la Fièvre des Foins, en quatre groupes : Ambrosiacées, Graminées, Artemisées, Chenopodiacées.

...*Ophthlmo-réaction*. — On instille dans le 'cul-de-sac conjonctival une goutte d'extrait de pollen de la force de 400 unités au cmc... Ce procédé n'est pas applicable pendant la saison de Fièvre des Foins, car les yeux du sujet sont alors volontiers irrités (conjonctivite).

...*Cuti-réaction*. — On scarifie légèrement la peau de l'avant-bras, et on dépose sur la plaie une goutte d'extrait de pollen à 4.000 unités par cmc. On peut le faire en toute saison, mais on ne peut se baser sur cette méthode en ce qui concerne le degré de sensibilité du sujet au pollen.

...*Intradermo-réaction*. — On injecte dans l'avant-bras du sujet 5 unités d'extrait de pollen (0 cc 05 de la solution à 400 unités au cmc). La réaction positive se traduit par une plaque d'urticaire entourée par un cercle de congestion qui apparaît au bout de quinze minutes. Le degré de sensibilité du sujet au pollen est donné par la dimension du bouton, qui varie de 0 cm 3 à 2 cm 5, de diamètre.

Dans la plupart des cas on fait la réaction avec deux pollens la même fois, ce qui permet de comparer les résultats.

Traitement prophylactique. — On le commence quatre à six semaines avant le début usuel de la Fièvre des Foins. On fait les injections deux ou trois fois par semaine, en augmentant graduellement les doses de 5 à 50 unités.

On n'a pas avantage à employer des doses très fortes, de 1.000 unités par exemple. Il faut diminuer rapidement les doses plusieurs jours avant que la Fièvre des Foins apparaisse, car le sujet absorbera bientôt les pollens de l'atmosphère. Dans le cas par exemple où il reçoit 50 unités de protéine de pollen, ceci devra être réduit à 10.

Traitement pendant la période d'état. — L'extrait de pollen choisi est celui auquel le sujet est sensible et celui auquel il est exposé, comme l'indiquent les tables pollinométriques.

En Amérique les cas de Fièvre des Foins d'avril à juillet sont dus aux pollens des Graminées (orge, seigle, froment, avoine) ; et les cas d'août à septembre aux pollens des Ambrosiacées, dans 95 % des cas.

Si le sujet souffre des deux formes : de printemps et d'automne, on injecte d'abord le pollen des Graminées ; puis, en Automne, le pollen des Ambrosiacées. Il ne faut pas employer la combinaison des deux traitements, que ce soit dans un but prophylactique ou curatif.

Dans la plupart des cas le traitement par les extraits de pollens fut combiné avec la vaccinothérapie. Dans 41 % des cas on utilisa les extraits de pollens ; dans 54 %, pollens et vaccins ; dans 5 % les vaccins seuls.

Le choix de la forme de traitement varie avec l'état du sujet, influencé par le nombre des pollens qu'il respire. Cela dépend de la saison et de la vitesse du vent. Pendant la première partie de la saison, quand les plantes commencent à émettre leur pollen, et vers la fin, quand cette émission est terminée, le nombre des pollens dans l'air est relativement petit, et les crises des sujets légères. Au milieu de la saison au contraire le nombre en est considérablement accru, ainsi que la souffrance du sujet.

Un vent léger, de 1 à 6 milles à l'heure, transporte le pollen à de courtes distances, tandis qu'un vent violent — 15 à 25 milles — le transporte à 5 milles et plus, de sorte que le nombre des pollens dans l'air peut atteindre 300 à 400 par m².

Si le sujet commence le traitement pendant une période sévère, les extraits de pollens sont en général inefficaces et il leur faut employer le vaccin, que l'on injecte alors un ou deux jours d'intervalle, jusqu'à ce que la sévérité des crises s'atténue. On emploie ensuite l'extrait de pollen.

Notre raison d'employer le vaccin pendant ces crises sévères est que, à cette période, le sujet souffre non seulement des effets du pollen, mais aussi du développement des germes pathogènes résultant de la résistance moindre des muqueuses.

...Dans de rares cas (3 %) le traitement fut fait uniquement par le vaccin, avec succès. La question des auto et stock-vaccins a été envisagée soigneusement dans ces cas. Les auto-vaccins sont préférables, pourvu qu'on puisse les obtenir régulièrement purs ; s'il y a le moindre doute à ce sujet, il faut donner la préférence aux stock-vaccins. Parmi ceux-ci les mieux appropriés sont ceux qui s'adressent aux catarrhes, quoique leur pourcentage en Staphylocoques et Streptocoques soit relativement élevé. Pour cette raison, nous employons un vaccin basé sur les résultats de nos recherches bactériologiques dans un grand nombre de cas de Fièvre des Foins, et qui contient au cmc : 350 millions de Bacilles de Friedlander, 450 de Micrococcus catarrhalis, 30 de Pneumocoques, 50 de Staphylocoques aureus, 40 de Staphylocoques albus et 35 de Streptocoques. La dose initiale est de 0 cc 50, suivie un ou trois jours plus tard par une dose de 1 cmc.

Résultats

Dans le nombre des cas observés il y eut : des cures saisonnières (guérison) dans 43 % des cas ; amélioration marquée dans 42 %, soit des résultats satisfaisants dans 87 % des cas du nombre total.

Dans 6 % des cas, l'amélioration fut légère ou inappréciable ; dans 7 %, enfin, le traitement fut arrêté avant qu'on put noter les résultats. Dans aucun cas il n'y eut aggravation des symptômes ni effets nuisibles.

La cure saisonnière indique qu'il ne subsiste aucun symptôme de Fièvre des Foins durant le reste de la saison. Avant le début de la saison suivante on fait à nouveau la réaction-diagnostic ; si elle est positive, on renouvelle le traitement.

Dans les cas d'origine récente, un traitement est en général suffisant ; dans les cas plus anciens on en fait deux ou trois.

Dans certains cas traités pendant les saisons précédentes, il n'y avait pas d'amélioration apparente, mais les sujets étaient soulagés à la saison suivante.

(22) J. L. GOODALE

Present statut of immunization in Hay-Fever

(*Boston medical and surgical Journal*, 29 Août 1918)

L'auteur présente une étude de 330 cas, où le traitement a été suivi pendant au moins deux ans. Son diagnostic de la cause spéciale irritante est fait par l'application de pollen sur une scarification superficielle de la peau de l'avant-bras. Un pollen d'une famille suffit :

le pollen d'une Rose par exemple pour tous les membres de la famille des Roses, le pollen de Jacobée pour toutes les Composées.

Préparation du Pollen

...« Les recherches faites par R.-P. Wodehouse, en 1915, montrèrent, dans le cas de pollen de Jacobée, qu'il contient albumine et protéose, capables toutes deux de provoquer la cutiréaction. La globuline qu'il renferme ne produit pas de cutiréaction dans dix cas éprouvés ; et par suite elle ne doit pas être considérée comme un facteur anaphylactique. L'albumine est relativement instable en solution, étant volontiers affectée par l'exposition à l'air ; et elle est précipitée par l'ébullition et par l'alcool à plus de 14 %. Des extraits de pollen fraîchement préparés donnant une cutiréaction d'une certaine dimension montreront si on les expose à l'air — même si on a ajouté du phénol pour éviter leur décomposition — une réaction de moindre étendue au bout de quelques semaines, et la préparation, en même temps, sera devenue trouble. De même des extraits fraîchement préparés soumis à l'ébullition ou au traitement par l'alcool se troublent et perdent la moitié de l'intensité de la cutiréaction. Après cette première diminution de son activité par coagulation de son albumine, la préparation montrera une cutiréaction d'intensité égale pendant plusieurs mois. Par conséquent, comme nous avons affaire à une substance contenant une albumine très instable, et une protéose relativement stable, notre but est d'obtenir, si possible, un extrait de pollen qui conservera un degré constant d'activité pendant une période assez longue pour nous permettre de faire des observations comparables entre elles, de temps à autre, dans un même cas. Ceci peut se faire : soit en mettant l'extrait de pollen fraîchement préparé dans des récipients hermétiquement

clos, d'où on retire la quantité voulue — sans exposer le reste à l'air — soit en plaçant dans des petites fioles des quantités définitivement mesurées, les évaporant rapidement à sec, et les dissolvant à nouveau quand il faut s'en servir. »

...Goodale procède autrement : ...On dissout un gramme de pollen dans une solution salée normale, pendant quarante-huit heures, et on filtre. Le filtrat, qui contient albumine, protéose, et autres protéines, est traité par l'alcool de façon à avoir une solution alcoolique à 20 %, dans laquelle l'albumine est précipitée sous forme floconneuse. On ajoute assez d'alcool à 20 % pour faire un volume de 500 cmc. « Dans cet extrait que nous appelons extrait-étalon, nous avons la quantité de protéine qu'on peut extraire de 1 gramme de pollen, dans 500 cmc de solution alcoolique à 20 % ». On en fait des dilutions de 1/2.000, 1/5.000 et 1/50.000. L'auteur conseille aux malades de commencer le traitement, si possible, 10 semaines avant le début probable des crises, quoiqu'une période plus courte soit habituellement suffisante. D'ordinaire on injecte d'abord 1 à 3 gouttes de la dilution à 1/50.000. Cela provoque en général une enflure sous-cutanée de 1 à 3 cm de diamètre, qui dure un à trois jours. La réaction est différente selon que, dans la solution employée, l'albumine est dissoute ou précipitée. Avec l'albumine précipitée la réaction locale n'est pas aussi vite sensible, et disparaît plus lentement. D'autre part, on n'a pas constaté d'accidents anaphylactiques en utilisant l'albumine dissoute. Après que la réaction de la première injection a disparu, on peut doubler la dose et, quelques jours plus tard, donner une dose double de la deuxième. La dilution à 1/5.000 est prise — on en fait trois injections, de trois à sept et huit gouttes — puis on en donne une quantité semblable, en trois doses, de la dilution à 1/2.000, et finalement, de la solution à 1/500 en doses allant de cinq à dix gouttes.

...« La différence essentielle du mode de traitement, dans ces deux dernières années, a été l'utilisation de doses plus fortes de pollen insoluble. On a remarqué que des cas traités pendant trois ou quatre ans montraient une amélioration directement proportionnelle à la quantité d'albumine de la préparation ; et au cours de la dernière saison (1917) la proportion des cas qui notèrent une grande amélioration ou une immunité complète fut plus grand qu'antérieurement, où l'on employait une solution d'albumine. Actuellement je préfère amener tous les cas à une tolérance qui leur permet de recevoir une dose de cinq gouttes de la solution à 1/500. »

Le nombre des injections nécessaires la première année atteint six à quinze, suivant la vitesse avec laquelle on peut injecter les doses.

Si le sujet arrive au début de sa Fièvre des Foins, on lui fait des injections faibles et journalières sans attendre la disparition des symptômes, en faisant ces injections successivement dans l'avant-bras et dans le bras.

...« Je ne crois pas qu'il ait été démontré sans discussion possible qu'il y ait eu dans ces cas arrêt positif des symptômes résultant des injections ; mais toutefois une si grande proportion de ces cas ont vu disparaître, en l'espace d'une semaine, des symptômes, qui auraient duré six semaines, que je suis porté à continuer ce traitement, comme étant le plus susceptible d'amener la guérison. A la fin de la saison, le sujet peut être supposé avoir atteint un degré de résistance relativement élevé au pollen nocif. Si l'on ne fait pas de traitement ultérieur, la sensibilisation revient lentement, si bien que, au début de la saison suivante, la cutiréaction montre le même degré d'intensité qu'à l'origine. Ce fait, frappant, a été remarqué chez tous les sujets observés. Un individu qui, par exemple, présente une réaction n° 1 montrera chaque année une réaction n° 1 ; et une réac-

tion n° 4 apparaîtra chaque printemps comme une réaction n° 4.¹»

...De nombreux sujets ont vu ainsi leurs symptômes disparaître, en une semaine.

Chez des malades suivis depuis 1914, les résultats suivants furent obtenus :

Dans 7 cas, pas d'amélioration ; dans 46 cas : amélioration, mais des symptômes subsistèrent pendant quelque temps. Dans 59 cas, amélioration nette ; plusieurs sujets atteints antérieurement de crises sévères ne ressentent plus que des symptômes légers. Dans ces 59 cas sont compris de sujets ayant eu antérieurement de l'asthme des foins, et qui ont vu passer deux étés ou plus sans symptômes d'asthme.

Dans 5 cas : disparition de la Fièvre des Foins pour 2 ans ou plus. Dans ces derniers cas, pas de troubles subjectifs ni objectifs malgré l'exposition aux pollens.

(24) H.-L. ULRICH

Experimental pollinosis

(*Journal of Immunology*, Novembre 1918)

...Jusqu'à présent les expériences sur l'animal faites en vue de produire cliniquement la Fièvre des Foins

1. 0 = réaction négative.

1 = réaction douteuse ou légère : de 1/16" à 1/8" de pouce de diamètre (perpendiculairement à la scarification).

2 = réaction de 1/8" à 1/4 de pouce.

3 = réaction de 1/4 à 1/2 pouce et 4 = réaction de 1/2 à 1 pouce et plus.

sont restées infructueuses. Kœessler rapporte des cas d'anaphylaxie passive chez des cobayes. Cooke, Flood, Coca, et moi-même, nous n'avons pu la produire, ni active ni passive, par les extraits de pollens. Mes expériences furent faites avec du sang de sujets atteints, mais hors de la saison. Il est possible que celles de Kœessler furent faites pendant la saison.

... Dans le but de produire la Fièvre des Foins chez l'animal, on a utilisé une méthode nouvelle, qui se montra assez satisfaisante pour justifier sa publication. On sensibilisa un groupe d'animaux à la protéine de pollen par injection intrapéritonéale d'une suspension de pollen dans l'eau salée. A une série on injecta 1 milligr. de pollen dans 1 cmc de solution, pour chaque animal. Les autres reçurent chacun 25 milligr. de pollen dans 1 cmc de solution salée. Dix à douze jours on commença l'insufflation de pollen dans les narines, en la répétant chaque jour ensuite, pendant longtemps. Après chaque insufflation on notait l'état clinique des animaux, en les surveillant, d'ordinaire pendant une heure. Les courbes des tableaux dessinent les indices de réaction des groupes aux divers jours ; ce sont simplement des symptômes cliniques mesurés graphiquement. Le pollen utilisé dans ces expériences fut recueilli au cours de la saison 1917 ; il fut purifié, traité par de l'acétone, séché et conservé dans des flacons d'une capacité de deux grammes.

Un autre groupe d'animaux furent sensibilisés au sérum de cheval, par des injections intrapéritonéales de 1 cmc. Dix jours après on commença l'instillation de sérum de cheval dans les narines, en continuant longtemps, et journellement. Ce groupe fut une série de contrôle pour les séries de pollen.

Un autre groupe ne fut pas sensibilisé auparavant, mais fut soumis simplement à l'insufflation de pollen à intervalles de deux jours. Ce groupe fut encore con-

trôlé par une autre, au sérum de cheval, sans sensibilisation antérieure.

Enfin un groupe fut soumis à l'insufflation d'amidon pur, afin de servir de contrôleur au groupe pollinique, pour rejeter la présomption que l'éternuement était causé par l'irritation locale de particules solides.

On peut ajouter qu'une série d'expériences similaires fut faite en même temps avec des lapins, durant six semaines ; on les cessa alors parce que à nul moment on ne vit apparaître d'hypersensibilité.

Les symptômes obtenus chez les cobayes furent semblables à ceux observés chez l'homme : après cinq à vingt minutes d'action du pollen : éternuement, larmolement, démangeaisons des narines et du corps ; ceci suivi souvent de dépression, de dyspnée, de défécation ou d'émission d'urines. Quelques jours plus tard on observa de la sténose nasale et bronchique, avec râles dans la poitrine, mais sans expiration prolongée, si typique dans les crises d'asthme.

Chez les animaux soumis au sérum, symptômes cliniques analogues, mais moins sévères, moins durables.

Suivent les analyses des expériences faites sur de nombreux cobayes, avec du sérum ou avec des pollens ; et desquelles l'auteur tire les conclusions suivantes :

1° Les manifestations cliniques de la Fièvre des Foins peuvent être réalisées dans des laboratoires, sur des animaux ;

2° Le sérum de cheval produit chez le cobaye des manifestations semblables à celles du pollen, mais pas aussi claires ni aussi uniformes. A aucun moment on n'obtint d'asthme véritable ;

3° On mit en évidence le phénomène de la réfractivité, en exposant régulièrement la muqueuse nasale à une protéine étrangère ;

4° On a établi la sensibilisation par voie nasale : par

la manifestation des signes cliniques de la Fièvre des Foins après quelques expositions, et par le phénomène anaphylactique qui survenait dans le sérum des animaux lorsque postérieurement on injectait du sérum dans leur sang.

5° Des particules non protéiques (amidon) ne causèrent aucun symptôme d'hypersensibilité.

(26) W. SCHEPPEGRELL

« Our harmless flowers and Hay-Fever weeds »

(*Interstate medical Journal*, Février 1919)

Les caractéristiques des plantes à Fièvre des Foins peuvent se résumer comme suit :

1° Elles sont anémophiles ; 2° très nombreuses ; 3° les fleurs sont peu visibles, sans couleurs brillantes ou parfum.

Les fleurs parfumées ou brillantes sont fertilisées par les insectes ; leur pollen ne se trouve pas dans l'air, comme celui des plantes à Fièvre des Foins qui sont fertilisées par le vent, et dont le pollen peut par conséquent arriver au contact des narines des sujets atteints de Fièvre des Foins. Ceci ne veut pas dire que le pollen, même sur les fleurs, ne puisse être irritant pour les narines sensibles. En fait, le pollen des : Verge d'Or, pâquerette, et celui de plusieurs autres fleurs contient une substance qui peut produire une réaction chez les sujets sensibles. Mais ces pollens *ne se trouvent pas dans l'air*, comme c'est le cas pour les plantes à Fièvre des Foins, de telle sorte que l'irritation ne peut se produire que par contact direct avec ces fleurs.

(27) J.-C. WALKER

**Sensitization and Treatment of Bronchial
asthmatics with Pollens**

(The american journal of the medical sciences, Mars 1919)

...Ces solutions sont faites comme suit :

A 0 gr. 5 de pollen sec on ajoute 44 cc de sérum normal stérile ; le mélange est secoué scrupuleusement, plusieurs fois pendant vingt-quatre heures ; après quoi on ajoute la quantité d'alcool absolu suffisante pour que le mélange contienne 12 % d'alcool. On secoue à nouveau pendant vingt-quatre heures, plusieurs fois ; on centrifuge et on retire le liquide qui surnage. Ce liquide, c'est de la protéine de pollen dissoute dans une solution alcoolique, à 12 %, de sérum normal ; et il représente, en poids, une part de pollen pour cent parts de solvant. Cette solution à 1 pour 100 est utilisée comme solution mère ; on en fait d'autres à 1 pour 500, 1 pour 1.000, 1 pour 5.000 et 1 pour 10.000. Ces solutions sont utilisées pour les réactions cutanées et pour le traitement. En y ajoutant un cristal de thymol elles se conservent plusieurs mois en lieu frais.

Le premier traitement consiste en une dose de 0 cc 1 à 0 cc 2 de la solution supérieure à celle qui a donné une cutiréaction positive ; ou, en d'autres termes, la première dose est de 0 cc 1 à 0 cc 2 de la dilution la plus forte qui n'a pas donné de réaction cutanée, quelque légère qu'elle soit. Avec nos extraits de pollens, la majorité des sujets traités donnaient une réaction positive avec la dilution à 1 pour 5.000 ; par suite le traitement consistait en une dose de 0 cc 1 à 0 cc 2 de la dilution à 1 pour 10.000.

Les doses furent données une fois par semaine, par la voie sous-cutanée, et chaque semaine on augmenta la

dose d'extrait jusqu'à atteindre une ou plusieurs doses de la solution à 1 pour 100.

Traitement pollinique avant la saison. — Dans ce traitement les diverses séries de doses sont terminées avant que ne commence la saison de pollénisation de la plante irritante. Par exemple la pollénisation de la Phléole et l'Agrostide, qui sont la cause principale de l'asthme pollinique du début de l'été, se fait en juin et juillet, de sorte que le traitement, pour être présaisonnier, doit s'arrêter fin mai. Pour la même raison le traitement au pollen de Jacobée doit être achevé vers le milieu d'août.

Trente-trois sujets atteints d'asthme pollinique de l'été furent traités avant la saison. Dans trois cas, les pollens de Phléole et d'Agrostide en étaient cause ; dans les vingt-huit autres c'était le pollen de Jacobée. Le traitement pour les trois premiers cessa fin mai ; pour les autres au milieu d'août ; dans chaque groupe de cas, le traitement fut arrêté en même temps. Comme les sujets de chaque groupe se présentèrent au traitement à des dates différentes, le nombre des doses qu'ils reçurent fut variable, et cette variation se rapporte aux extraits de pollen les plus forts. La première dose, en effet, fut pour presque tous la dilution à 1 pour 10.000 ; c'est surtout le nombre des doses à 1 pour 100 et 1 pour 500 qui varia.

Le tableau des résultats obtenus montre que les sujets qui reçurent deux ou trois doses de solution à 1 pour 100 furent complètement débarrassés de l'asthme la saison suivante. Parmi ceux qui reçurent une seule dose à 1 pour 100, ou des doses plus faibles, certains n'eurent pas d'asthme, d'autres l'eurent plus léger, d'autres enfin ne furent pas améliorés. La conclusion est que, pour prévenir l'asthme pollinique par un traitement présaisonnier, il faut faire deux ou trois injections de la dilution à 1 pour 100. Comme la majorité des sujets est plus ou

moins sensible à la dilution à 1 pour 10.000, on peut ordonner le traitement comme suit : 0 cc 2 de la dilution à 1 pour 10.000 ; 0 cc 2, 0 cc 3, 0 cc 4 à 1 pour 5.000 ; 0 cc 2, 0 cc 3, à 1 pour 1.000 ; 0 cc 2, 0 cc 3, 0 cc 4 à 1 pour 500 et : 0 cc 1, 0 cc 2, 0 cc 3 à 1 pour 100.

Si l'on emploie des intervalles de une semaine entre les doses, il faudra commencer le traitement au milieu de mars pour l'asthme de juin et juillet, causé par l'Agrostide et la Jacobée ; au début de mai pour l'asthme de mi-août à octobre, dû à la Jacobée.

On peut se demander si l'on n'aurait pas des résultats aussi satisfaisants si, au lieu de donner quelques doses de chaque dilution, on en donnait plusieurs de la dilution la plus faible, et moins de la plus forte. Les résultats obtenus montrent que cette méthode n'est pas avantageuse.

Après avoir achevé la série des doses comme plus haut indiqué, la réaction cutanée aux pollens avec lesquels on a fait le traitement, est grandement réduite. Des sujets qui, avant traitement, avaient une réaction positive avec une dilution à 1 pour 5.000 de protéine de pollen, donnaient, après traitement, une réaction positive avec des dilutions pas plus grandes que 1 pour 100.

Un an plus tard, cependant, ces mêmes sujets montraient une cutiréaction positive au même degré qu'avant le traitement. Par conséquent les sujets redevenaient sensibles pendant le long intervalle entre les saisons des pollens. Ceci a lieu parce que les sujets ne sont pas complètement désensibilisés. Un traitement plus long serait nécessaire pour les désensibiliser complètement, aussi les sujets préférèrent-ils répéter chaque année les courtes séries d'injections.

Traitement pendant la saison. — Bien que, au cours du traitement présaisonnier, il faille prendre bien des précautions afin d'éviter le choc par une trop forte dose de

pollen, ce danger n'est pas grand parce que le sujet n'est pas exposé, durant son traitement, au pollen naturel. Au contraire dans le traitement au cours de la saison de pollénisation, il faut prendre les plus grands soins, le sujet étant exposé au pollen naturel. D'où deux chances d'erreur : ne pas donner assez de pollen pour faire du bien, on en donne trop, non parce que la dose injectée est trop forte d'elle-même, mais parce que, ajoutée à la dose inconnue, que le sujet peut rencontrer dans la nature, elle peut être trop forte, et suivie de troubles. Dans cette méthode de traitement, la cutiréaction prend toute son importance. Le traitement doit être commencé avec une dose qui ne donne aucune réaction cutanée.

Sur dix sujets traités pendant la saison, trois furent délivrés de leur asthme, deux furent très améliorés, cinq pas du tout. En comparant avec les résultats obtenus par le traitement présaisonnier, il est évident que ce dernier est bien préférable.

La question maintenant se pose : Peut-on employer les deux méthodes chez le même sujet, quand le traitement présaisonnier n'a rien donné. La réponse, ainsi que l'ont montré les résultats obtenus, est l'affirmative. Dans des cas semblables il faut les traiter pendant la saison comme s'ils ne l'avaient pas été avant, c'est-à-dire commencer par des dilutions faibles : de 1 pour 10.000 à 1 pour 5.000. Si au contraire, ayant commencé un traitement avant, on le continue pendant la saison en augmentant graduellement les doses, on n'obtient aucun avantage, et même le patient a un asthme plus fort qu'avant. Cela tient probablement à l'action associée des doses de pollen injecté, et des doses de source naturelle qu'il absorbe ; la combinaison de deux suffit pour surpasser la désensibilisation produite par le traitement présaisonnier. Quand celui-ci a échoué, il faut donc le continuer pendant la saison, mais en revenant à la dose initiale et en augmentant ensuite avec de grandes précautions.

Il n'est pas nécessaire, il peut même être mauvais de traiter l'asthme pollinique avec un extrait composé de plusieurs pollens, alors que le sujet a besoin seulement de une ou deux variétés de pollens.

W. SCHEPPEGRELL

(31) The Treatment of Hay-Fever

(U. S. Public Health Reports, 1^{er} août 1919)

(33) Hay-Fever and Asthma

(Medical Record, 20 sept. 1919)

...Dans une série de 707 cas il y eut des guérisons au cours de la saison dans 49 % des cas ; de l'amélioration dans 40 %, soit un résultat satisfaisant dans 89 % du nombre total des cas.

Et : ...Une analyse de 707 cas de Fièvre des Foins, à la Clinique spéciale de l'Hôpital de la Charité et en pratique journalière, a montré que dans 37 % des cas apparaissait de l'asthme, à une période quelconque de l'affection. Le traitement d'immunisation de ces cas a donné sensiblement les mêmes résultats que dans la forme simple.

(36) J. FREEMAN

Toxic idiopathies

(The Lancet, 31 Juillet 1920)

La Fièvre des Foins est une de ces « idiopathies toxiques ».

I. *Agent causal.*— C'est le pollen, et seulement le pollen des Graminées, qui cause la Fièvre des Foins. Il la pro-

duit toutes les fois qu'il entre en contact avec les tissus d'une personne sensible. Cela peut se produire à une époque quelconque de l'année, mais ne se passe dans la nature que quand les Graminées produisent du pollen. Expérimentalement, l'affection peut être réalisée à n'importe quel moment de l'année, avec du pollen conservé à l'état sec.

II. *Symptômes locaux spontanés.* — On observe les symptômes sur tous les points où le pollen peut agir sur les tissus des gens qui souffrent de la Fièvre des Foins. Comme le pollen des Graminées est très facilement transporté par l'air, en vue de son cycle de fertilisation, il est toujours présent dans l'air pendant la floraison, sauf quand une pluie récente l'a entraîné sur le sol. Il viendra ainsi au contact de la surface extérieure du corps humain. Mais la peau des personnes, même les plus sensibles au pollen, est trop épaisse, trop protégée par la couche cornée épithéliale, pour permettre la production d'une réaction biologique, sauf au niveau de la conjonctive ou de la muqueuse respiratoire, où, par suite, les symptômes locaux se manifestent avec la plus grande intensité : inflammation, irritation, œdème, coryza, larmoiement, éternuement. Mais des personnes ayant une peau fine — femmes et enfants surtout — peuvent éprouver au niveau de la face et du cou de la douleur, de l'érythème, et même des plaques d'urticaire.

III. *Symptômes locaux artificiels.* — Les symptômes naturels peuvent être reproduits à tout moment de l'année, avec du pollen sec ou avec un extrait aqueux soigneusement dilué. L'ophtalmo-réaction pourra : ou bien servir d'épreuve-diagnostic de la susceptibilité du patient au pollen ; ou bien, si on fait la réaction avec des dilutions connues de l'extrait de pollen, servir à apprécier le degré de susceptibilité du sujet.

Ainsi que le montrent les réactions faites à divers points du corps, celui-ci est tout entier sensible. *Dunbar* a placé du pollen dans le rectum d'un sujet, et obtenu des symptômes nets. Plus commodément, une ou deux scarifications de l'épiderme permettent au pollen d'agir sur les tissus à n'importe quel point du corps.

La cutiréaction peut, comme l'ophtalmo-réaction, être utilisée pour faire le diagnostic ou pour mesurer le degré de sensibilité du sujet.

L'ingestion expérimentale de pollen avec des aliments donne lieu à de la nausée, des vomissements, une sensation d'indigestion, et de la diarrhée.

IV. Des *effets généraux*, ou à distance, sont aussi produits par le pollen irritant : lassitude, dépression, irritabilité, céphalée, urticaire ou œdème, asthme. Ces symptômes sont produits par l'absorption naturelle et aussi par l'administration expérimentale de pollen : par des doses hypodermiques fortes, ou par des réactions cutanées imprudentes, ou par l'ingestion expérimentale de pollen dans la nourriture.

V. La *spécificité* est très nette. Aucun autre sujet que ceux qui sont atteints de Fièvre des Foins ne réagit au pollen, et celui-ci ne produit aucun effet sur les sujets normaux.

VI. Le début des crises peut sembler au sujet être dû à plusieurs causes. Quand le pollen est en contact avec les tissus (normalement, c'est-à-dire quand on le trouve dans l'air), les symptômes de la Fièvre des Foins peuvent être provoqués par tout irritant mécanique, par toute odeur forte, par une lumière intense, un changement de température, une émotion forte, ou encore la suggestion. Ces assertions sont faites sans preuves ni explications.

VII. On peut produire l'*immunisation passive* contre la Fièvre des Foins, c'est-à-dire qu'on peut immuniser un cheval ou un autre animal avec du pollen, et le sérum d'un tel animal donnera une certaine amélioration des symptômes. Ce travail fut fait par *Dunbar*, de Hambourg ; son sérum est connu sous le nom de « pollantine ». Il est important de remarquer que la pollantine procure un certain soulagement, quoique cela soit si léger que l'effet en est négligeable quand la crise est sérieuse d'emblée.

VIII. On obtient de bons résultats thérapeutiques et prophylactiques par l'*immunisation active*, avec un vaccin de pollen. *Noon* choisit ses doses en suivant par l'ophtalmo-réaction leur effet sur les patients ; on peut utiliser aussi la cutiréaction.

80 à 90 % des cas de Fièvre des Foins inoculés au cours de ces dernières années se sont bien trouvés d'avoir été ainsi traités, et dans plusieurs de ces cas, les résultats sont frappants.

IX. L'hérédité est marquée fortement dans la Fièvre des Foins.

...D'autres pollens que les pollens de Graminées produisent des réactions, chacun agissant sur l'œil ou sur la peau de ceux qui y sont sensibles.

Comment peut-on dire que, en Angleterre, le pollen des Graminées produit la seule forme de Fièvre des Foins qui compte. C'est parce que dans ce pays le pollen remplit trois conditions essentielles pour avoir une affection importante : production en quantité suffisante, possibilité de produire une réaction forte, dissémination par le vent. Par exemple, plusieurs variétés de pollens de Marguerite sont souvent fortement toxiques, et produites en quantité considérable, mais ce pollen ne vole que quelques pieds de distance, alors que celui des Graminées vole des milles.

D'autre part, le pollen des pins et sapins est produit en grande quantité, il est transporté facilement dans l'air, mais il se montre très peu toxique pour la plupart des personnes. En Amérique, cependant, il y a une race indigène de Composées qui provoque une réaction intense chez les sujets susceptibles, et en outre ce pollen est produit en grande quantité, et facilement transporté par le vent. En conséquence il y a en Amérique deux formes de Fièvre des Foins : l'une survenant au moment de la floraison des Composées, en août, septembre, octobre, connue sous le nom de *Fièvre automnale américaine* ; l'autre survenant au moment de la floraison des Graminées, à peu près au même moment qu'en Europe. C'est la *Fièvre de Juin*. Seule cette dernière est appelé à juste titre Fièvre des Foins.

CHAPITRE II

Pollens incriminés par divers auteurs

Cette assertion, qui semble aujourd'hui banale, de la nature pollinique du Rhume des Foins, après avoir été soutenue en 1873, par BLACKLEY, fut bien admise surtout à la suite des expériences faites par DUNBAR en 1892. Cet auteur se servit du pollen de seigle, et montra que les espèces à incriminer étaient des Graminées et quelques Composées.

Au cours de l'étude des divers pollens qui peuvent causer le Rhume des Foins, nous aurons en vue les deux formes décrites en Amérique : l'une survenant, à peu près au même moment qu'en Europe, ou « Fièvre de Juin » ; l'autre durant août, septembre, octobre, ou Fièvre Automnale. Celle-ci est la plus importante. Alors que, en France, comme en Angleterre, la seule forme qui compte, c'est la « Fièvre de Juin », qui, seule, mérite le nom de Fièvre des Foins.

La connaissance des pollens irritants pour les sujets sensibles est le résultat d'une étude prolongée basée sur des observations nombreuses faites en Amérique surtout par W. SCHEPPEGRELL et J. GOODALE.

C'est dans le Comté d'Henderson que SCHEPPEGRELL se livra à ses recherches faites en vue de trouver la cause particulière du Rhume des Foins, et, par suite, un traitement efficace. La plupart des auteurs incriminaient la Verge d'Or ou Solidage, Composée dont la pollinisation commence en juillet, et dure jusqu'en octobre, à la gelée. SCHEPPEGRELL montra qu'il fallait accuser en réalité, la Jacobée, une autre Composée dont la pollinisation commence fin août.

La relation entre la pollinisation de la Jacobée et le développement de la Fièvre des Foins est si directe que, chaque année, chez un sujet sensible au pollen de cette plante, les symptômes apparaissent à une date fixe, celle où le pollen a atteint sa maturité et est dispersé dans l'air.

NOON, puis FREEMAN — un peu plus tard — se servirent, pour préparer des extraits de pollen, de diverses plantes, et surtout : la Phléole des prés et l'*Alopecurus*. Celles-ci, de même que les : *Poa trivialis*, ou paturin, *Holcus lanatus*, et *Agropyrum caninum*, sont des Graminées.

GOODALE, au cours d'un travail publié en juillet 1915 (9), montra qu'il faut distinguer en Amérique du Nord-Est, quatre périodes différentes au point de vue des plantes qui causent le Rhume des Foins.

La première coïncide avec la floraison d'un grand nombre d'espèces communes, que l'on trouve autour des habitations, dans les vergers, en abondance variable. Tels sont : le pissenlit, l'érable blanc, le saule, l'aune, le bouleau, l'aubépine, le lilas, le chêne, la tulipe, le muguet. Le nombre de personnes sensi-

bles aux pollens de ces espèces est relativement restreint, et leurs symptômes légers.

La deuxième période correspond à la floraison des *Graminées* ; ici l'on rencontre un nombre d'espèces très grand, dont les périodes de pollinisation se succèdent, causant des troubles très marqués. La sévérité des cas observés tient surtout à l'abondance des *Graminées* ; c'est en effet dans cette famille qu'il faut classer un grand nombre de plantes très communes, et principalement les diverses Céréales : Froment, Orge, Avoine, Seigle ; Phléole des prés, Agrostide, Paturin (*Poa trivialis*), Houlque (*Holcus lanatus*), Alopecurus, Ivraie, Flouve, etc. Outre les *Graminées*, on rencontre bien à cette période des fleurs de jardin qui peuvent causer quelques troubles, mais ceux-ci sont toujours légers.

Dans la troisième période, les espèces responsables sont presque entièrement des *Composées hâtives*, fleurissant en juillet : pâquerettes des champs, épervières, mille-feuilles.

Mais c'est surtout avec la floraison générale des *Composées* qu'apparaît la forme principale de Rhume des Foins, la Fièvre Automnale, qui a donné lieu aux études les plus nombreuses. Cette période s'étend de mi-août au début d'octobre, à l'apparition des premières gelées. Les principales Composées à incriminer sont la Jacobée, la Verge d'Or ou Solidage, les asters. Mais c'est la Jacobée qui est responsable dans la grande majorité des cas, 95 %, estimait W. SCHEPPEGRELL, en 1909. Ceci s'explique par la grande abondance de ces plantes dans certaines lo-

calités ; « Il n'est pas rare, dit SCHEPPEGRELL, de voir plusieurs arpents de Jacobées poussant aussi serré qu'un champ d'avoine » mais aussi par le mode de fécondation dans l'espèce. Les fleurs à étamines, qui fournissent le pollen, sont en effet différentes des fleurs à pistil, qui fournissent la graine. La fertilisation, indirecte, se fait par l'intermédiaire du vent et des insectes. Ces deux facteurs, et surtout le vent, sont les éléments de dissémination dans l'atmosphère du pollen des fleurs.

SCHEPPEGRELL, pour étudier la répartition atmosphérique des divers pollens, s'est servi de tables pollinométriques. Le principe en est simple : ce sont des lames de verre recouvertes en leur centre d'une couche de glycérine, qu'on regarde au microscope après les avoir exposées quelque temps à l'air extérieur, dans la région que l'on veut étudier. Les pollens multiples, disséminés dans l'air sous forme de particules très fines (de l'ordre du micron : le pollen de froment, de dimensions relativement considérables, mesure 80 microns) se déposent sur la glycérine.

Quelques gouttes de Lugol déposées sur la plaque, colorent les grains de pollen, et permettent leur identification. Le nombre de pollens que l'on peut compter sur une surface de 1 cm^2 , après une exposition de 24 heures à l'air libre, est en rapport avec le nombre des pollens contenus dans 1 cmc d'air. Ce nombre varie de 20 à 100 et plus, au cm^2 .

Ces tables servent de base au traitement pollinique ; c'est par elles que l'on sait les espèces à in-

criminer dans un cas donné, l'apparition dans l'air d'un pollen nouveau correspondant à l'éclosion des symptômes habituels chez les sujets sensibles à ce pollen.

L'observation des tables pollinométriques a conduit SCHEPPEGRELL à des conclusions intéressantes.

Les plantes qui provoquent la Fièvre des Foins possèdent des caractères communs. Elles produisent un pollen qui est transporté par le vent (plantes anémophiles) ; elles le fournissent en grande abondance ; leurs fleurs sont dépourvues de couleurs brillantes ou de parfums. Ces dernières, parfumées ou très visibles, sont des fleurs dont le pollen est transporté par les insectes (plantes entomophiles), et par suite, ne se trouve pas dans l'air. Toutefois ce pollen, même sur la fleur, peut être irritant pour des narines sensibles. Il est parfois, en effet, très nocif, mais à la condition, seulement, qu'il se produise un contact direct avec la fleur.

Outre la production en grande quantité de pollen, un facteur important à envisager, est la violence du vent, dont dépend la dissémination des particules polliniques dans l'air atmosphérique. Un vent léger (de 1 à 6 milles à l'heure) transporte le pollen à de courtes distances ; tandis qu'un vent violent (15 à 25 milles) le transporte à 5 milles et plus, accroissant ainsi dans de fortes proportions le nombre des pollens par m^3 , qui peut atteindre 300 et 400.

Au début de la saison, quand les plantes commencent à émettre leur pollen, et vers la fin, quand cette émission est terminée, le nombre des pollens dans

l'air est relativement petit, et les crises des sujets bénignes. Celles-ci seront au maximum, inversement, au milieu de la saison.

SCHEPPEGRELL, essayant de classer les diverses plantes à Fièvre des Foins, a montré qu'on pouvait grouper les pollens les plus communs dans quatre familles, chacune contenant un pollen-type, en quelque sorte, représentant la famille. Ce sont : les Ambrosiacées, les Artemisiées, les Chenopodiacées, et les Graminées. Toutes sont des Phanérogames. Les Ambrosiacées et Artemisiées font partie de la famille botanique des Composées. De même que les Chenopodiacées, ce sont des Dicotylédones. Seules les Graminées font partie du groupe des Monocotylédones.

En Amérique du Nord-Est, la cause principale de la Fièvre des Foins, c'est la famille des Ambrosiacées (dans 95 % du nombre total des cas, d'après SCHEPPEGRELL), et la grande majorité de ces cas est due à la Jacobée commune (*Ambrosia elator*), qu'il faut incriminer, pratiquement, au cours de la Fièvre Automnale.

Dans la forme printanière (la seule connue en Europe, et en France en particulier) le pollen nocif provient des Graminées (Phléole et Céréales communes).

En Amérique le grand nombre des cas de Fièvre Automnale s'explique parce qu'on rencontre là-bas une race indigène de Composées qui provoque chez les sujets sensibles une forte réaction, et dont le pollen, produit en grande quantité, est très léger,

transporté par le vent à de grandes distances, réalisant ainsi au maximum les conditions nécessaires pour provoquer une maladie plus étendue et plus sévère.

Méthodes de recherche de la Sensibilité des malades aux pollens

Le Rhume des Foins, manifestation anaphylactique, appelle un traitement anti-anaphylactique, traitement de Désensibilisation de l'organisme. La condition essentielle de l'application de ce dernier est la connaissance précise de la substance anaphylactisante ; et c'est là un point délicat de cette thérapeutique.

Plusieurs procédés ont été décrits pour étudier la sensibilité des malades aux pollens divers. Nous venons de voir le concours précieux qu'apporte au médecin l'observation des tables pollinométriques d'une localité où sévit le Rhume des Foins.

Sachant quels pollens on peut rencontrer dans l'air, il faut encore, avant de traiter le malade, savoir quel est, parmi ceux-ci, le pollen irritant pour le sujet.

Ces diverses réactions serviront à faire, dans ce cas, le diagnostic de la cause nocive ; elles seront en quelque sorte qualitatives. Mais elles peuvent devenir des épreuves quantitatives, lorsque, le pollen irri-

tant connu, on veut déterminer les doses : initiale ou d'entretien, à inoculer au malade.

Voyons donc quelles sont les réactions qu'ont appliquées les auteurs. Ce sont : l'ophtalmo-réaction, la cuti-réaction, l'intradermo-réaction.

DUMBAR, le premier, avait préconisé l'ophtalmo-réaction. Elle consistait à déposer sur la conjonctive de la paupière inférieure une petite quantité de pollen. Cinq minutes après apparaissaient : de l'hyperémie conjonctivale, de l'œdème palpébral, du larmolement, de la photophobie.

NOON, en 1911, instillait dans l'œil une goutte d'extrait dilué de pollen, et constatait de même au bout de quelques minutes : de la rubéfaction de la caroncule, et, à un degré moindre, de la conjonctive palpébrale ; une injection légère des vaisseaux de la conjonctive oculaire, et du larmolement. Une crise légère d'éternuement se produisait parfois. La réaction durait en général une demi-heure.

Cette réaction est produite par la mise en présence de la protéine suspecte avec les cellules sensibilisées. Dans la Fièvre des Foins, les cellules de la muqueuse oculaire, et de l'arbre respiratoire supérieur donnent donc une réaction spécifique.

On peut en effet déposer la substance irritante sur la muqueuse nasale, au lieu de la mettre en contact avec la conjonctive. C'est le principe de la *naso-réaction*, décrite et employée par W. SCHEPPEGRELL. Pour la faire on peut déposer du pollen sur la muqueuse nasale avec un tampon de coton, ou bien faire respirer directement la pollen sur la fleur. C'est une méthode aveugle, car on peut intro-

duire ainsi dans l'organisme du sujet sensible une dose trop forte de protéine irritante, et provoquer des troubles gênants.

Outre l'ophtalmo-réaction et la naso-réaction, on a employé avec succès la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction. Le principe en reste le même : mettre en présence la protéine suspecte et les cellules sensibilisées.

Il a été reconnu en effet que chez un sujet atteint de Rhume des Foins, l'hypersensibilité n'est pas un phénomène seulement localisé aux muqueuses oculaire et nasale ; mais qu'atteint également les cellules de la peau et du derme.

Pratiquement, pour faire la cuti-réaction, on fait sur la peau de l'avant-bras, lavée et nettoyée préalablement, quelques scarifications légères, avec un vaccinstyle par exemple, scarifications de 4 à 5 millimètres de long. On dépose sur chacune d'elles une goutte d'extrait de pollen. En cas de réaction positive, on voit apparaître au bout d'une demi-heure un soulèvement blanchâtre ou un élément d'urticaire d'au moins un demi-centimètre de diamètre (on mesure ces dimensions sur un diamètre perpendiculaire à la ligne scarifiée). La technique du procédé est donc très simple, et présente l'avantage de pouvoir être employée pendant la saison de la Fièvre des Foins.

A ce moment, au contraire, il ne faut pas pratiquer l'ophtalmo-réaction sur un sujet sensible, car on provoque chez lui l'apparition de conjonctivite.

En outre, on peut faire la cuti-réaction avec plus d'un pollen, dans la même expérience.

Dans l'intradermo-réaction, la technique est un peu plus délicate, mais elle est plus précise, car on connaît ici la dose exacte de protéine introduite dans le derme.

Elle consiste à injecter dans (non pas dessous) la peau de l'avant-bras une quantité minime du pollen à éprouver. Pour cela on se sert d'une seringue à injections hypodermiques, et on s'assure, avant de pousser l'injection, que la pointe de l'aiguille est bien « dans » le derme, en essayant de la mobiliser latéralement. Le liquide doit former dans le derme une boule d'œdème caractéristique, bien limitée.

Chacune des réactions plus haut décrites présente ses avantages. Des expériences ont été faites par des américains, Q.-C. WALKER et ADKINSON, afin de comparer entre elles la cuti et l'intradermo-réaction. Nous pouvons les résumer avec eux de la façon suivante :

La cuti-réaction est spécifique, elle sépare des protéines très voisines ; elle est assez sensible, sans l'être trop. Elle est facile à faire et n'incommode pas le sujet.

C'est un index sûr d'un bon traitement.

L'intradermo-réaction est moins spécifique ; elle peut même ne l'être pas du tout.

Elle est trop sensible ; ce n'est donc pas un index sûr de bon traitement. Elle est plus difficile à faire, cause de la gêne, et n'est donc pas pratique quand il faut la faire avec plusieurs protéines.

Méthodes de préparation des Antigènes polliniques

Nous venons de voir comment on peut rechercher la sensibilité des sujets à l'antigène pollinique. Mais pour faire ces réactions plus haut décrites, de même que pour appliquer la pollinothérapie, il faut savoir comment préparer et doser les extraits de pollen. Ce sont là des substances très actives, leur administration est délicate, à cause des troubles que peuvent provoquer des doses mal réglées. —

Le procédé le plus simple de préparation des pollens a été employé et décrit par W. SCHEPPEGRELL, en 1909 (2). L'auteur se servait de fleurs à étamines des Jacobées. Il mettait dans un morceau de gaze stérilisée deux cuillers à thé de ces fleurs. Un frottement léger sur la surface du sac constitué en liant les coins de la gaze suffisait pour produire une perte de pollen suffisante. En frappant doucement le sac contre les narines, le sujet inhalait une certaine dose de pollen.

Les grains que constitue ce dernier sont solubles, mais en partie seulement, dans le mucus nasal (de même que dans la sécrétion lacrymale et le sérum sanguin) ; l'expérience a montré que seule la partie soluble, qui est une substance albuminoïde, a une action sur les sujets sensibles.

La méthode manquait de rigueur scientifique ; la quantité de substance active absorbée était mal connue.

DUNBAR broyait des pollens de seigle, les mettait dans une solution de sérum physiologique, et plaçait, pendant 24 heures, le mélange à l'étuve à 37°. Il centrifugeait ensuite, ajoutait de l'alcool, filtrait, et laissait dessécher ce qui restait sur le filtre.

C'est cet extrait sec ou dissous dans du sérum sanguin, que l'auteur employait pour faire l'ophtalmo-réaction.

NOON traitait le pollen par l'eau distillée et soumettait le mélange à des congélations et des dégels répétés. Il faisait bouillir les extraits pendant dix minutes, après les avoir scellés dans des tubes de verre ; d'après l'auteur (3), ces opérations ne diminuaient en rien l'activité des extraits.

Des expériences furent faites avec des extraits préparés ainsi, en utilisant diverses Graminées : Phléole, Paturin, *Agropyrum caninum*, entre autres. Tous étaient actifs, mais celui de Phléole l'était le plus. C'est ainsi que, en dissolvant 1 gramme de pollen dans 50 cmc d'eau, et prenant une goutte d'une dilution au 1/5.000^e de cet extrait, cette goutte, déposée sur la conjonctive d'un sujet sensible, provoquait une ophtalmo-réaction nette.

C'est à la suite des expériences faites par Noon avec l'extrait de Phléole, que cet auteur donna, le premier, la définition d'une unité pollinique, unité admise depuis par les divers auteurs, en matière de pollinothérapie.

On appelle « *unité pollinique* », dit-il, la quantité de toxine de pollen que l'on peut extraire de la millième partie d'un milligramme de pollen.

La puissance d'un extrait, par suite, est exprimée par le nombre d'unités contenues dans 1 cmc de cet extrait, et l'on dit couramment que tel extrait a une puissance de x : U.P., cette abréviation représentant une unité de pollen.

FREEMAN adopta le procédé de NOON pour préparer les extraits polliniques.

CLOWES précipitait le pollen par l'acétone, et le traitait par l'eau distillée (5).

LOWDERMILK traitait le pollen par une solution salée physiologique avec 0,5 % de phénol (ce corps servant à favoriser la conservation de l'extrait (6).

KOESSLER employait une solution salée à 8,5 % pour avoir un extrait qu'il précipitait quelquefois avec dix fois son volume d'alcool à 95 % (7).

GOODALE (9) préparait les extraits en épuisant le pollen par de l'alcool à 15 %.

SOPHIAN (20) prépare le pollen sous forme de solution ou d'extrait alcoolique.

GOODALE décrit à nouveau, en 1918 (22), la façon dont il procède : Il dissout un gramme de pollen dans une solution salée normale, et filtre au bout de quarante-huit heures. Le filtrat est traité par l'alcool, de façon à avoir une solution alcoolique à 20 %, dans laquelle l'albumine est précipitée sous forme floconneuse. Il ajoute alors assez d'alcool pour faire un volume de 500 cmc.

Dans cet extrait, que l'auteur appelle « extrait-type », le point intéressant est que l'on sait la dose de protéine qu'il contient. C'est la quantité qu'on peut extraire de 1 gramme de pollen, dans 500 cmc

de solution alcoolique à 20 %. Il est facile ensuite de préparer les dilutions à 1/2.000°, 1/5.000°, 1/50.000°.

ULRICH (24), au cours d'expériences en vue d'obtenir la Fièvre des Foins chez les cobayes, se servit d'injections intrapéritonéales faites avec une suspension de pollen en solution salée.

Une des qualités essentielles de l'extrait de pollen, c'est sa conservation. Il faut en effet avoir à sa disposition des produits dont l'activité reste la même au bout d'un temps plus ou moins long, pour pouvoir comparer entre elles des réactions faites sur un sujet donné, à des intervalles différents.

Parmi ces extraits, préparés de façon différente, quel est donc celui qui possède au degré le plus élevé cette propriété de stabilité, de durée d'activité.

R.-P. WODEHOUSE, en 1915, montra que l'albumine contenue dans le pollen est relativement instable en solution ; l'exposition à l'air y produit rapidement un trouble. L'ébullition et le traitement par l'alcool à plus de 14 % la précipitent. On se rend compte de la diminution de l'activité d'un extrait en l'utilisant pour faire des cutiréactions. Les dimensions de celles-ci sont moindres avec un extrait qui a été exposé à l'air, même si on y ajoute du phénol pour en éviter la décomposition, qu'avec un extrait fraîchement préparé. De même, l'ébullition ou le traitement par l'alcool troublent les solutions d'extrait, et en l'espace de quelques semaines, l'intensité de la cutiréaction diminue de moitié. Pour éviter cette transformation, l'auteur conseille : ou bien de mettre l'extrait fraîchement préparé dans des

réipients hermétiquement clos, d'où, au moment voulu, on retire la dose voulue sans exposer le reste à l'air ; ou bien de mettre dans des fioles de contenance connue des quantités définitivement mesurées, de les évaporer à sec, en les dissolvant ensuite au moment de s'en servir.

Mais nous devons surtout à R. CLOCK une étude complète, très détaillée, de la question, envisagée au point de vue scientifique. Les résultats de son travail ont amené l'auteur à préparer un antigène pollinique plus stable que ceux connus antérieurement, ne se détériorant pas et conservant très longtemps sans diminution aucune de ses propriétés antigéniques.

Certains auteurs, avant R. CLOCK : DUNBAR, KOESSLER, WODEHOUSE, avaient montré que les extraits aqueux de pollen sont instables, et perdent de leur puissance au bout de peu de semaines. KOESSLER, en outre, avait montré que, après ce laps de temps, un tel extrait acquiert des propriétés toxiques, qui peuvent amener des réactions pénibles chez le sujet traité. Pratiquement, on n'était sûr de son extrait que durant huit à dix jours après sa préparation. C'était là un obstacle très sérieux à l'utilisation courante des extraits polliniques. C'est ce qui amena CLOCK à faire ses recherches.

Il commença par recueillir le pollen et le faire dessécher. A l'état sec, à ce qu'avait montré GOODALE, on pouvait le conserver des années sans qu'il perdît rien de son pouvoir antigénique.

Pour préparer son antigène pollinique, l'auteur

choisit un certain nombre de plantes, connues pour causer la Fièvre des Foins, en prenant un mélange, à poids égaux, de pollens de Composées (pâquerette, jacobée, verge d'or) et de Graminées (agrostide, phléole, seigle, maïs).

Il avait reconnu, au cours d'expériences faites en 1915, que l'antigène obtenu en traitant ce mélange par une solution salée à 9 %, contrôlé au laboratoire, à l'aide de la réaction de fixation du complément, perdait en quelques semaines, ses propriétés antigéniques.

Connaissant l'utilisation de la glycérine pour la préservation de l'antitoxine diphtérique, R. Clock eut l'idée d'employer ce corps pour préparer son antigène pollinique. En février 1915, dit l'auteur, « 2 grammes 98 de pollen sec, du mélange plus haut décrit, furent traités par 213 cmc d'un solvant composé de : 33,3 % d'une solution saturée de Chlorure de Sodium, et de 66,6 % de glycérine. Le mélange fut agité pendant 30 minutes, et placé à l'étuve à 37° pendant 16 heures. On agitait à nouveau, centrifugeait, filtrait. L'antigène était mis dans une chambre à 5°, et avant d'être titré, rendu isotonique en le diluant à 10 % par de l'eau distillée stérilisée ; on en faisait ensuite une dilution à 1 % avec une solution salée physiologique. »

La réaction de la fixation du complément servit à titrer les extraits ainsi préparés. On cherchait à déterminer la plus petite quantité d'antigène qui pouvait donner la fixation complète. On trouva ainsi que cette quantité était de 0 gr. 000.020 de pollen.

C'est là, pour l'auteur, ce qu'il appelle « l'unité d'antigène ».

En prenant, d'autre part, pour unité pollinique, celle choisie par NOON et FREEMAN, c'est-à-dire l'équivalent du millionième de gramme de pollen, on trouvait donc que : une unité de pollen équivalait à $1/20^{\circ}$ d'unité d'antigène.

Cet antigène ainsi titré en février 1915, subit à des dates ultérieures, échelonnées de mars 1915 à mai 1916, des épreuves de contrôle semblables, faites au laboratoire dans des conditions analogues. Les résultats de ces titrages montrèrent que, après quatorze mois de conservation dans une chambre à 5° , l'antigène avait conservé, sans perte sensible, ses propriétés antigéniques.

Des expériences furent faites avec du pollen traité par solution salée à 9 %, d'autres en utilisant comme solvant : de la glycérine, sans y ajouter de Chlorure de Sodium ; ou bien : de la glycérine additionnée de phénol (de façon à avoir une solution à 0,5 % de phénol) ; ou bien de l'eau distillée ; ou enfin de l'alcool à 15 %.

Tous les antigènes furent préparés avec la même proportion de pollen et de solvant, et toujours de façon que 1 cmc d'extrait fut équivalent à 14.000 unités de pollen.

En prenant comme base de mesure de la force d'un antigène le pollen traité par la glycérine et la solution salée, R. CLOCK arriva aux conclusions suivantes :

C'est l'extrait glycéro-salin qui, de tous, présente le pouvoir antigénique le plus élevé.

Ce pouvoir, pour l'extrait obtenu en traitant le pollen par la glycérine seule, n'était que de $2/5^{\circ}$ de celui de l'extrait glycéro-salin, et avec l'eau distillée, de $1/8^{\circ}$ seulement. L'extrait de Clock donnait un antigène plus fort de 25 %, au point de vue propriétés antigéniques, que l'extrait obtenu en utilisant comme solvant une solution salée.

Quant au pouvoir antigénique de l'extrait alcoolique, il était considérablement inférieur. En effet : tandis qu'une dilution à $1/500^{\circ}$ d'extrait glycéro-salin donnait une fixation complète du complément, celle-ci n'était pas réalisée de façon complète par une dilution à $1/40^{\circ}$ de l'extrait alcoolique.

Nous pouvons conclure de ce chapitre que, jusqu'à ce jour, le vaccin pollinique le plus intéressant est constitué par l'extrait glycéro-salin, préparé avec plusieurs pollens. C'est donc un vaccin-type polyvalent.

Administration des Antigènes polliniques

Le principe de la pollinothérapie consiste à introduire dans l'organisme sensibilisé, des doses très faibles d'antigène spécifique, et à répéter un certain nombre de fois l'inoculation afin de produire un état nouveau, qui se traduit par une résistance plus

grande au pollen irritant. Ceci fait tout de suite prévoir que le mode le plus efficace sera le traitement fait avant la saison du Rhume des Foins. C'est ce que nous appellerons traitement préventif ou prophylactique, par opposition au traitement curatif, institué après le début de la saison.

Avant d'entrer dans les détails d'application du traitement, définissons quelques termes courants en matière de Pollinothérapie.

L'unité de pollen (U. P.) a été énoncée par Noon, et admise par les autres auteurs, comme étant la quantité de produit nocif qu'on peut extraire de un millionième de gramme de pollen.

La puissance d'un extrait est donnée par le nombre d'U. P. contenues dans 1 cmc de la solution d'extrait.

La résistance d'un sujet se traduit par la puissance de l'extrait le plus faible qui produit une réaction nette de sensibilité.

Cette résistance varie avec chaque cas. D'après Noon, les sujets les plus sensibles parmi ceux soumis à son observation donnaient avant traitement une réaction conjonctivale nette avec une dilution contenant 4 U. P. au cmc ; leur résistance était de 4. Les moins sensibles avaient une résistance de 70 U. P. (Un sujet normal ne donne aucune réaction même quand on utilise du pollen frais, on dit que sa résistance est supérieure à 20.000).

Combien de temps avant l'apparition usuelle de la Fièvre des Foins faut-il instituer le traitement préventif ?

Pour développer chez le sujet sensible une tolérance suffisante, il faut un certain nombre d'injections d'extrait de pollen, c'est-à-dire qu'il faut commencer celles-ci un certain temps avant l'époque normale d'apparition des crises.

SCHEPPEGRELL, au cours d'une étude publiée en 1909 (2) a montré que chez un sujet atteint de Rhume des Foins, il se produit, plus ou moins rapidement, un processus de défense naturelle contre le pollen irritant. Peu appréciables au début, dominés par les symptômes d'irritation, les signes de tolérance s'affirment peu à peu, au cours de la deuxième et la troisième semaines, et, bien souvent, dit l'auteur, à la cinquième ou sixième semaine, le malade ne souffre plus de ces crises paroxystiques, si pénibles, du début ; et cela, malgré l'augmentation considérable du nombre de pollens dans l'air, par rapport au moment du début de la pollénisation.

Pour atteindre ce degré de tolérance avant le début des crises, l'expérience a montré qu'il faut inoculer la première dose de quatre à six semaines (suivant divers auteurs) avant le début des crises.

Après avoir consulté les tables pollinométriques de l'endroit habité par le malade, on cherche, parmi les pollens présents dans l'air atmosphérique, à déterminer celui ou ceux qui causent les symptômes de l'affection. C'est par l'intermédiaire des réactions décrites plus haut : oculaire, cutanée, ou intradermique, que l'on parvient à ce résultat. L'une de ces réactions est utilisée alors pour rechercher le degré de sensibilité du sujet au pollen nocif. Pour cela,

on se sert d'extraits préparés et dosés, dont on connaît la puissance. L'apparition de la réaction marque le *seuil de la sensibilité* du sujet pour le pollen employé.

La puissance de l'extrait qui a provoqué cette réaction correspond à la résistance du sujet. C'est le degré de cette résistance qui sert à fixer la dose initiale d'injection d'extrait pollinique.

NOON et FREEMAN préconisent l'emploi d'une solution dont la puissance égale le tiers de la résistance du sujet. Si par exemple chez ce dernier, l'ophtalmoréaction apparaît avec un extrait de 6 U. P. de puissance, il faut lui injecter 2 U. P. comme dose initiale.

SOPHIAN emploie pour la première injection la moitié de la dose qui provoque une réaction oculaire caractéristique.

I.-C. WALKER injecte, la première fois, 0 cc 1 à 0 cc 2 de la solution immédiatement supérieure à celle qui a donné une cuti-réaction positive. La majorité des sujets qu'il traitait lui donnant une telle réaction avec la dilution à $1/5.000^{\circ}$, il injectait la dilution à $1/10.000^{\circ}$.

GOODALE conseille d'injecter une à trois gouttes de la dilution à $1/50.000^{\circ}$ (en partant de sa solution mère, contenant la quantité de protéine qu'on peut extraire de 1 gramme de pollen dans 500 cmc de solution alcoolique à 20 %).

W. SCHEPPEGRELL trouve que la dose initiale préconisée par NOON et FREEMAN est trop forte. Il conseille d'injecter une dose toujours inférieure à celle

que le sujet peut recevoir, théoriquement, sans danger.

Les injections suivantes seront faites à des intervalles réguliers, qui varient, suivant les auteurs, de trois à dix jours.

NOON et FREEMAN les faisaient, au début du traitement tous les trois ou quatre jours, puis ensuite tous les sept jours.

SCHEPPEGRELL conseille de les faire tous les deux ou trois jours.

Les doses sont augmentées graduellement et progressivement. Elles doivent rester, tout le temps du traitement, inférieures au nombre d'unités qui traduit la résistance du sujet. Les réactions de sensibilité sont le guide du traitement. On doit les répéter de temps à autre pour éviter des erreurs de dosages. C'est qu'en effet le cycle d'augmentation de la résistance varie avec chaque individu, et n'est pas une courbe régulière. Comme l'a montré NOON (3) la tolérance s'accroît d'abord rapidement, quand les doses s'élèvent (à la condition que celles-ci ne soient pas très fortes, auquel cas on observe une diminution de la résistance). Plus tard des doses faibles n'ont plus d'action ; si on les augmente, la courbe s'élève lentement, jusqu'à un certain maximum.

Pratiquement il faut, suivant la méthode de SCHEPPEGRELL, commencer par des doses très faibles, correspondant à 5 U. P. par exemple, puis les augmenter graduellement de 5 à 6 U. P., sans qu'il y ait avantage à employer des doses très fortes, de plus de 1.000 U. P. par exemple.

GOODALE échelonne son traitement de façon à arriver à injecter 5 à 10 gouttes de sa dilution à 1/500° (1 gramme de pollen dans 500 cmc de solution alcoolique à 20 %).

I.-C. WALKER donne un nombre de doses suffisantes, pour arriver, à la fin du traitement présaisonnier, à injecter au malade deux ou trois doses au moins de la dilution à 1/100°.

Suivant l'intervalle laissé entre deux injections successives, intervalle variant de deux à dix jours suivant les auteurs, et suivant les doses, il faudra un nombre total de six à quinze doses, et, par suite, le traitement devra être commencé cinq à six semaines avant le début usuel des troubles.

Pour SCHEPPEGRELL, il faut diminuer rapidement les doses plusieurs jours avant que la Fièvre des Foins apparaisse, parce que le sujet absorbera bientôt le pollen atmosphérique. « Dans le cas, par exemple, où le sujet reçoit 50 U. P. il faudra réduire à 10 U. P. »

La plupart des auteurs se contentent d'injecter la série des doses de façon à avoir fait la dernière avant que l'époque des crises habituelles ne soit arrivée.

Traitement curatif. — Si l'on commence à soigner un malade après le début de ses crises, la technique du traitement est modifiée parce qu'il faut amener en un temps plus court le sujet à un degré de résistance élevée. Pour cela il faut répéter les doses plus souvent, mais en ayant soin de commencer toujours

par une dose très faible, qui ne produise aucune réaction cutanée.

Pour R. COOKE (18) le traitement curatif s'applique en injectant fréquemment de l'extrait de pollen, d'abord chaque jour, avec trois ou quatre doses par jour ; puis tous les deux ou trois jours ; puis à intervalles plus grands quand on augmente les doses. « Plus le degré de sensibilisation est élevé, écrit l'auteur, plus les doses de désensibilisation doivent être faibles, et plus le résultat thérapeutique est satisfaisant. »

SCHEPPEGRELL (19) se base sur les tables pollinométriques pour choisir l'extrait de pollen à injecter au sujet, pendant la période d'état de son Rhume des Foins : pollen de Graminées d'avril à juillet ; pollen d'Ambrosiacées, d'août à octobre. Si le sujet souffre des deux formes, il injecte deux extraits : d'abord, au printemps, celui des Graminées ; puis, à l'automne, celui des Ambrosiacées, mais sans employer la combinaison des deux.

GOODALE (22), lorsqu'il traite curativement un cas de Fièvre des Foins, fait des injections faibles, journalières, sans attendre la disparition des réactions, en choisissant successivement l'avant-bras et le bras.

I.-C. WALKER (27) attire l'attention sur le fait que le sujet traité pendant la saison, risque de recevoir des doses nuisibles ; parce que, en même temps qu'on lui injecte ses doses normales, il absorbe le pollen atmosphérique en quantité variable. Il peut alors se produire deux causes d'erreur : ou bien on donne trop peu de pollen pour obtenir de bons résultats ;

ou bien on en donne trop, et on provoque des troubles gênants. C'est dans ce traitement curatif qu'il faut se guider sur la cuti-réaction, de toute importance dans ce cas. On doit commencer par une dose qui ne produise aucune réaction cutanée, et injecter des doses faibles mais souvent répétées.

Si l'on a affaire à un sujet qui a été traité préventivement, il faut, d'après l'auteur, commencer par des dilutions faibles : de $1/10.000^e$ à $1/5.000^e$, comme si le sujet n'avait pas été traité auparavant, et il faut ensuite augmenter les doses avec de grandes précautions.

Il faut savoir que, après un traitement institué avant, ou mieux encore pendant une saison de Fièvre des Foins, le sujet n'est pas mis à l'abri de récurrences de ses crises. R. COOKE (18) avait montré que la désensibilisation obtenue par le traitement n'est pas permanente, et que des injections hebdomadaires sont nécessaires pour l'entretenir.

GOODALE (22), montra en 1918 que la sensibilisation revient lentement et progressivement si l'on ne continue pas le traitement, après la saison ; et, au début de la saison suivante, dit-il, « la cutiréaction montre le même degré d'intensité qu'elle montrait à l'origine. Un individu, par exemple, qui présente une réaction n° 1¹ montrera chaque année une réac-

1. 0 = réaction négative.

1 = réaction douteuse ou légère, de $1/16^e$ à $1/8^e$ de pouce de diamètre.

2 = réaction de $1/8^e$ à $1/4$ de pouce.

3 = — de $1/4$ à $1/2$ pouce.

4 = — de $1/2$ à 1 pouce, ou plus.

tion n° 1 ; et une réaction n° 4 apparaîtra, chaque printemps, comme une réaction n° 4 ».

Le même fait fut mis en évidence par WALKER (27) qui montra qu'un traitement plus long serait nécessaire pour avoir une désensibilisation plus complète. Mais les sujets préfèrent répéter chaque année les courtes séries d'injections, d'après cet auteur.

Association de la Vaccination Antipollinique à la Vaccination microbienne

L'inhalation des pollens irritants amoindrit la résistance de la muqueuse nasale et des muqueuses de l'arbre respiratoire supérieur. Il en résulte un développement plus ou moins considérable des germes microbiens qui, auparavant, y vivaient en saprophytes. Le sujet souffre alors, non seulement des effets du pollen, mais aussi de l'infection causée par l'invasion bactérienne.

Les auteurs furent amenés à associer la vaccination microbienne ou traitement antipollinique, au moment surtout des crises aiguës et des symptômes sévères, qui indiquent l'invasion probable de germes infectieux.

Des auto-vaccins et des stock-vaccins furent employés dans ce but. Les premiers, préparés en se servant de cultures provenant des sécrétions nasales,

présentent l'avantage de contenir tous les germes nuisibles — mais le plus souvent y seront adjoints d'autres microorganismes dont la présence sera fortuite ; et, d'autre part, ce n'est pas un procédé de pratique courante. Aussi emploie-t-on plus volontiers les stock-vaccins. Pour les préparer on se sert des cultures suivantes : Bacilles de Friedlander, *Micrococcus catarhalis*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus* et *albus*, *Streptococcus pyogènes* — tous germes habituellement responsables des infections respiratoires banales. Ces microbes se trouvent dans les vaccins en proportions variables. SCHEPPEGRELL a préparé ainsi un vaccin bactérien qui contient par cmc 1 milliard des microorganismes plus haut cités. Il conseille d'injecter, comme première dose : 0 cmc 50, puis à deux jours d'intervalles, 1 cmc, répété trois ou quatre fois, ce qui suffit pour diminuer l'intensité de la crise. Aussitôt que celle-ci a cédé, il faut, suivant l'auteur, injecter au sujet, à intervalles de deux à cinq jours, 5 à 20 unités de l'extrait du pollen qui a été reconnu responsable de la Fièvre des Foins — la dose étant déterminée d'après le degré de la cuti-réaction. — Si une crise aiguë réapparaît, on substitue à l'extrait de pollen une dose ou plus de vaccin bactérien. On arrête tout traitement quand les tables pollinométriques montrent que les pollens responsables des crises ont disparu.

CHAPITRE III

Résultats obtenus avec un Vaccin-type polyvalent

Nous avons eu l'occasion de prendre comme type de vaccin polyvalent le vaccin pollinique « Lederlé ». Peu utilisé en France jusqu'à ce jour, il a donné en Amérique des résultats intéressants, que nous publierons au cours de ce chapitre.

C'est un extrait d'un mélange de plusieurs pollens préparé selon la méthode décrite par R. CLOCK (13) et (16), et contrôlé par des procédés de laboratoires (Réaction de fixation du complément). Moyennant certaines précautions — conservation dans des chambres à 5° c. — son pouvoir antigénique se conserve intact pendant plusieurs mois, deux ans même après leur préparation.

Pratiquement cet extrait est présenté dans de petites ampoules, sous forme d'extrait concentré. Ce n'est qu'au moment de l'utiliser qu'on le dilue dans un solvant stérile, ceci afin d'éviter la détérioration de l'extrait conservé longtemps sous forme de solution.

Outre sa stabilité, ce vaccin présente l'avantage d'être préparé de façon à contenir les protéines des divers pollens reconnus capables de causer la Fièvre des Foins ; et enfin, c'est un extrait dont le dosage exact, réalisé par la réaction de fixation du complément, permet de savoir de façon très précise la dose de protéine de pollen que l'on injecte au sujet traité.

Le traitement comprend une série d'injections, que l'on commence cinq semaines avant l'accès prévu de Fièvre des Foins. Les doses sont administrées tous les deux jours, soit à raison de trois par semaine ; le nombre total des doses d'un traitement prophylactique étant de quinze. Pratiquement on injecte la première dose six semaines avant la crise probable, de façon à avoir donné la quinzième quelques jours avant que n'arrive la date de cette crise.

La série des ampoules de 1 à 15 renferme des doses graduellement croissantes, allant de : 3,5 U. P. à 1.400 U. P.

L'antigène pollinique est administré par la voie sous-cutanée, habituellement dans le bras, à l'insertion du Deltoïde.

Si quelques sujets présentent une hypersensibilité excessive aux protéines de pollen, il est raisonnable d'injecter seulement une fraction des doses, afin d'éviter une réaction pénible.

Si, après avoir inoculé toutes les doses prévues, on s'aperçoit, après le début de la saison de la Fièvre des Foins, que le sujet n'est plus complètement désensibilisé, on injecte quelques doses d'antigène, en débutant par la dose n° 1, la plus faible.

Si, d'autre part, on emploie le vaccin pollinique après le début des crises, sans l'avoir utilisé auparavant, comme préventif, on injecte encore la dose n° 1 ; puis les suivantes, à intervalles de 48 heures. Les symptômes, d'ordinaire, commencent à décroître dès la troisième ou quatrième dose, et disparaissent à la huitième.

Si une des doses injectées provoque une réaction forte, on augmente l'intervalle, ou bien on injecte une fraction seulement des doses ultérieures.

Les statistiques publiées en Amérique au sujet de l'emploi de ce vaccin polyvalent ont donné, au cours des années 1915-16-17, les résultats suivants :

En 1915 : 83 % des cas traités *préventivement* ont montré des résultats favorables.

Il en fut de même dans 89 % des cas soumis au traitement *curatif*.

Dans 55 % du nombre total des cas, il y avait association de symptômes *d'asthme* ; ceux-ci furent soulagés notablement dans 84,2 % des cas.

En 1916, des résultats favorables furent obtenus grâce à l'emploi de cet antigène : dans 80 % des cas traités *préventivement* et dans 91,7 % des cas traités *curativement*.

78,5 % des cas qui présentaient des symptômes d'asthme furent améliorés sensiblement (l'association existait dans 53 % du nombre total des cas).

En 1917, les résultats furent semblables dans :

80 % des cas de traitement *préventif* et dans 87,5 % des cas de traitement *curatif*.

Il y avait association de symptômes d'asthme dans

50,8 % des cas ; l'amélioration en fut nette dans 78,4 % des cas.

Dans ces statistiques, il faut entendre par résultats favorables : ou bien l'absence de tous symptômes au cours de la saison qui a suivi le traitement, ou la bénignité de ces symptômes, lorsqu'ils apparaissent quand même.

Des cas ont été cités, même, de malades souffrant depuis quarante années de crises de Fièvre des Foins accompagnées de symptômes d'asthme marqués, et qui furent débarrassés des uns comme des autres, à la suite d'un traitement prophylactique commencé cinq semaines avant le début habituel des crises.

Dans les cas où l'on employait l'antigène pollinique pour traiter un accès en cours, les résultats favorables observés consistaient en l'arrêt de l'accès, ou au moins la diminution considérable des symptômes. Après un nombre de doses variable, de trois à huit, tous les symptômes avaient disparu.

Au cours de la saison 1919, des résultats satisfaisants furent obtenus dans 83,8 % des cas traités préventivement, et dans 84,7 % de ceux traités curativement. Les symptômes d'asthme, associés dans 48 % du nombre total des cas, furent très améliorés ou supprimés dans 85,5 % de ces cas.

En résumé, au cours des années 1915 à 1919, l'observation de 12.000 cas traités en Amérique par le vaccin pollinique « Lederlé », a montré que des résultats très satisfaisants furent obtenus dans 82,7 % des cas.

Comparaison avec les résultats antérieurs

En parallèle avec ces résultats intéressants obtenus grâce au Vaccin « Lederlé », voyons maintenant ceux auxquels ont abouti les traitements divers suivis par des auteurs anglo-américains ayant appliqué la vaccinothérapie pollinique.

FREEMAN, en 1914 (4), au cours d'une étude intéressante sur le traitement par les injections hypodermiques de pollen-vaccin, avait rassemblé une vingtaine de cas traités par lui fin 1910 ou au début de 1911, et publiait, dans un tableau d'ensemble, les résultats obtenus au point de vue de la résistance du sujet, mesurée en U. P. par l'ophtalmo-réaction. Cette valeur, variable avec les cas, était, avant le traitement, de 5 U. P. à 170 U. P. Après traitement, elle s'était élevée jusqu'à atteindre de 170 U. P. à 5.000 U. P.

D'après l'opinion des sujets traités, 15 sur 20 furent très améliorés, soit 75 % des cas.

Le même auteur, en 1914 (8), publia des résultats portant sur 84 sujets soignés pendant 113 saisons de Fièvre des Foins, par de l'extrait de pollen de Phléole (préparé selon la méthode de Noon : traitement du pollen par l'eau distillée, associé à des congélations et dégels répétés).

Dans 34 saisons (30,1 %) la Fièvre des Foins fut complètement guérie, ou bien elle fut si légère qu'insignifiante.

Dans 39 saisons (34,5 %), elle fut sérieusement atténuée.

Dans 27 saisons (23,9 %), elle fut notablement diminuée, mais pour peu de temps seulement.

Dans 13 saisons, enfin (11,5 %), elle ne fut pas améliorée.

Ces statistiques nous montrent donc des résultats satisfaisants dans 64,6 % des cas.

GOODALE (9) relate l'observation de 79 sujets traités : pendant l'hiver ou au début du printemps, pour 47 d'entre eux ; après le début des symptômes pour les 32 autres.

Parmi les cas traités au début de la saison, 26 reconnurent avoir été plus ou moins soulagés, 8 ne ressentirent aucune amélioration. Un quart des cas traités pendant la saison « montrèrent une telle diminution de leurs sensations subjectives et de leur cuti-réaction qu'il semblait difficile de rattacher cette amélioration à autre chose qu'au traitement, car elle avait apparu deux à trois semaines avant la disparition de la Fièvre des Foins dans leur localité ».

Parmi les sujets traités par STROUSE et FRANK, 64 % des cas traités par le vaccin microbien, et 70 % de ceux qui reçurent de l'extrait de pollen furent améliorés sensiblement.

SCHEPPEGRELL a publié plusieurs statistiques, mais qui portent sur un traitement mixte en général, c'est-à-dire : traitement préventif par les pollens préparés, et traitement curatif par des vaccins microbiens, au cours des crises sévères, et des pollens, dans l'intervalle des crises. Nous trouvons ainsi énumérés (19) les résultats suivants : portant sur 285 cas traités en 1917 :

Cures saisonnières (guérison) dans 45 % des cas ;
Amélioration marquée dans 42 % ; soit des résultats satisfaisants dans 87 % du nombre total des cas.

Sur les 13 cas restants, l'amélioration fut légère ou imperceptible dans 6 % ; le traitement fut arrêté, dans 7 % des cas, avant qu'on ait pu noter les résultats.

GOODALE (22), en suivant des malades traités depuis 1914, malades ayant reçu un traitement de désensibilisation de deux ans ou plus, établit les résultats suivants portant sur 117 cas :

Dans 7 cas, pas d'amélioration ;

Dans 46 cas, on constata une amélioration, mais des symptômes subsistèrent pendant quelque temps.

59 cas furent améliorés très nettement (parmi ceux-ci, il y avait des sujets ayant présenté antérieurement de l'asthme ; ils ont pu voir passer deux étés ou plus sans avoir de symptômes d'asthme).

Dans 5 cas il y eut disparition de la Fièvre des Foins pour 2 ans ou plus ; et ici, malgré l'exposition des sujets aux pollens, on ne constata l'apparition d'aucuns troubles subjectifs ou objectifs.

En 1919 (31) et (33), au cours d'une série de 707 cas traités par SCHEPPEGRELL, cet auteur obtint des guérisons au cours de la saison dans 49 % des cas, de l'amélioration dans 40 %, soit un résultat satisfaisant dans 89 % du nombre total des cas.

Sur ces 707 cas, 37 % avaient présenté de l'asthme à une période quelconque de leur évolution. Le traitement d'immunisation donne donc des résultats

sensiblement comparables dans ces cas et dans ceux de forme simple, non compliqués d'asthme.

Ces diverses statistiques, publiées par plusieurs auteurs, qui ont employé des méthodes différentes dans le traitement de leurs malades, montrent les résultats importants obtenus dans le Rhume des Foins par la Vaccinothérapie pollinique, seule ou associée aux vaccins microbiens.

En face de tels résultats, notre expérience est bien limitée.

Au cours de la saison 1920, M. Jacod a pu traiter, préventivement ou curativement, quelques malades, en utilisant le vaccin pollinique « Lederlé ». Ce sont les observations résumées, des sujets traités, que nous publierons ici.

Observations inédites

(Communiquées par M. le Docteur JACOD)

Traitement préventif

OBSERVATION I

Mme T..., *Joséphine*, 32 ans. — A le coryza des foin avec conjonctivite depuis l'âge de 16 ans, depuis le début de mai jusqu'à mi-juin. En dehors de cette période, a des coryzas assez fréquents durant 4 à 5 jours, sans phénomènes spasmodiques marqués, sans conjonctivite. La malade établit une différence très nette entre les deux sortes de coryza. Obstruction nasale presque permanente par rhinite hypertrophique.

A suivi en 1914 un traitement avec un sérum en collyre. Les crises n'ont pas été atténuées ; la malade trouve même que le collyre avait augmenté l'intensité des phénomènes de conjonctivite.

La malade commence, à titre préventif, les injections d'antigène pollinique Lederlé vers le 15 avril 1921 ; le traitement est terminé le 7 mai. Comme les foin sont précoces, la malade connaît des personnes de son entourage qui sont atteintes depuis le 1^{er} mai, alors qu'elle ne ressent encore aucun trouble. Pendant toute la période des foin de 1921, elle reste indemne. Toutefois elle

a tous les 2 ou 3 jours un ou deux éternuements le matin au réveil ; elle a parfois aussi en se levant la sensation de nez obstrué, sensation qui disparaît au bout d'une heure.

Les dernières injections de vaccin avaient amené une réaction urticarienne au point de la piqûre, et 38°, 38°4 le soir de l'injection.

OBSERVATION II

Mme L..., Jeanne, 38 ans. — Cette malade, sœur d'un médecin, a du coryza des foins avec crises d'asthme, de fin avril jusqu'à fin juin habituellement. Dans l'intervalle des foins elle garde depuis quelques années un peu d'essoufflement dans l'effort et une sensibilité particulière des bronches au moindre coryza a frigore. Depuis la période de 1920, a conservé des crises d'asthme et un essoufflement plus accusé. A toujours mal respiré du nez, à cause d'une déviation de la cloison.

La malade commence les injections d'antigène pollinique en 1921, le 7 avril. Le traitement : 3 injections par semaine au début, 2 à la fin, se termine le 12 mai. La malade n'a présenté aucune réaction générale, mais presque toujours une légère réaction locale, comparable à la piqûre d'un moustique.

Dès la quatrième piqûre l'essoufflement habituel a disparu, les crises d'asthme n'ont plus reparu, alors qu'on était encore en avance sur la période des foins. Pendant toute cette dernière période, la malade n'a rien ressenti, alors qu'elle vivait à la campagne.

Particularité curieuse, la malade a voulu, pour essai, remuer du foin coupé, le 28 mai, pendant une heure. Elle a eu, une heure et demie environ après la fin de son travail, une crise d'asthme très brusque et violente, sans

éternuements ni conjonctivite ; la crise a duré 2 heures et demie. Depuis cet accident, aucun symptôme n'a reparu.

Comme deuxième essai, la malade a fait vers fin juin un voyage dans les Pyrénées, alors que la floraison des Graminées commençait. Elle n'a pas été incommodée.

OBSERVATION III

Aug. L..., docteur en médecine, 42 ans. — A le coryza des foin depuis l'âge de 15 à 16 ans. Le coryza apparaît vers le début de mai, finit vers milieu juin ; il est accompagné de conjonctivite très intense, presque plus pénible que le rhume ; il n'a jamais été compliqué d'asthme. A plusieurs reprises le malade voyageant dans le Midi au début de mai, ou dans la montagne en juillet, a eu momentanément les mêmes crises de coryza avec conjonctivite.

Aucun traitement, sauf la cocaïne, n'a soulagé le malade. L'air chaud l'a soulagé une année. Les galvanocautérisations faites par un spécialiste lui ont déclenché une poussée aiguë tellement violente que le malade refuse d'essayer à nouveau.

En 1920 le malade commence les injections d'antigène pollinique Lederlé le 20 avril. En espaçant les 4 dernières de 4 jours, il finit son traitement vers le 20 mai. Il éprouve dans les premiers jours qui suivent la fin du traitement un léger picotement dans les deux yeux, alors que des malades atteints habituellement de rhume des foin sont en pleine période d'état. Il n'est plus incommodé, sauf un léger éternuement tous les 3-4 jours, cela jusqu'à la fin de la période dangereuse.

En 1921 le malade n'a pas voulu faire le traitement vaccinal. Son rhume des foin est apparu et a duré comme d'habitude, mais un peu moins fort.

OBSERVATION IV

G..., *Marcel*, 28 ans, interne des hôpitaux. — A le coryza des foins depuis 1909, du début de mai à mi-juin environ. En dehors de la période des foins, n'a pas de coryza spasmodique. Conserve toujours un peu de gêne nasale bilatérale. Bien portant. Pas de petits signes d'arthritisme notoïres ; pas d'arthritiques dans sa famille.

Comme particularités du coryza des foins, le malade n'a ordinairement qu'un seul accès par jour, le matin. S'il en survient plusieurs, il ne les a que dans la matinée. En 1912 seulement les galvanocautérisations sur les cornets inférieurs ont supprimé les crises ; les autres années ces cautérisations n'ont pas eu d'effet, soit préventivement, soit curativement. Pendant la guerre, le coryza s'est montré du 15 mai au 20-25 juillet, parce que la floraison des Graminées était plus tardive dans la région du Nord où se trouvait le malade que dans la région lyonnaise. En 1917 le rhume fut accompagné de crises d'asthme.

Le malade essaie le vaccin Lederlé, à titre préventif, alors qu'il fait un remplacement de médecin à la campagne. Les 15 injections sont faites de fin avril au 15 mai. Malgré le traitement suivi très régulièrement, le coryza est apparu vers le 20 mai, avec la même intensité et les mêmes caractères que les autres années.

Tout au plus peut-on dire que le rhume paraît avoir été retardé dans son apparition, car l'année a été particulièrement précoce et le malade vivait en pleine campagne.

Traitement curatif

OBSERVATION V

Mlle L..., *Marguerite*, 30 ans. — A eu pour la première fois la « Hay-Fever » en Angleterre en 1913. Depuis le coryza a été de plus en plus intense chaque année. N'a aucun symptôme nasal en dehors de la saison du printemps.

Vient le 30 mai 1920, en pleine période de coryza. Conjonctivite intense, larmolement ; obstruction nasale permanente ; muqueuse nasale, nasopharyngée et pharyngée violemment rouges, cornets inférieurs au contact de la cloison.

Pour avoir un résultat plus rapide la malade demande qu'on ne suive pas la progression habituelle. La première injection faite est celle du n° 4 de la série Lederlé ; elle n'amène pas d'amélioration. La deuxième est celle du n° 7. Le soir la malade à 39°, éprouve un malaise général, avec nausées, et présente une éruption urticarienne autour du point injecté. Le lendemain les phénomènes de coryza ont presque disparu. Comme la malade fait faire ses injections par une infirmière, elle se fait injecter le n° 10 ; deux jours après même réaction générale considérable avec, cette fois, urticaire généralisé pendant vingt-quatre heures et malaise, courbature, pendant douze heures. A partir de cette piqure la malade n'a plus eu de coryza des foins. Elle est sortie à la campagne sans aucun inconvénient, cela jusqu'à la fin de la période habituelle de son affection saisonnière.

OBSERVATION VI

M. A..., *Marius*, 40 ans. — Présente depuis l'adolescence du coryza spasmodique non saisonnier à la moindre sensation de froid à la nuque, aux pieds, ou dès qu'il passe de l'obscurité à la lumière solaire un peu vive. Depuis, à peu près à la même date, a du coryza des foin avec conjonctivite, essoufflement, sans véritable crise d'asthme. Depuis la guerre il vit à la campagne et dans les bois qu'il exploite ; les symptômes sont beaucoup plus violents et durent presque jusqu'au milieu de juillet.

En 1920 il commence le traitement vaccinal au milieu de mai, en pleine période d'état. Les symptômes oculaires et nasaux sont particulièrement intenses, ils sont accompagnés de courbature fébrile qui empêche tout travail. Après la cinquième injection le malade, qui a présenté une réaction générale, a 38°5 le soir de la piqûre, éprouve un bien-être manifeste. Après la sixième, il peut sortir, vaquer à ses occupations, sans avoir autre chose qu'un léger éternuement le matin. Après la huitième il ne ressent plus aucun symptôme pathologique, à tel point qu'il cesse le traitement après la neuvième injection. Jusqu'à la fin du temps habituel où il avait le coryza des foin, il n'éprouve qu'une obstruction nasale intermittente.

Le malade n'a pas été revu en 1921.

Tous les malades traités avant la période ont reçu trois injections par semaine au début, puis souvent deux à la fin du traitement, afin de terminer vers le 15 mai, date où les symptômes sont ordinairement en pleine évolution.

Les deux malades traités pendant la période ont été soulagés dès la quatrième ou cinquième piqûre. L'un

d'eux l'a été dès la deuxième, mais en forçant les doses, et en provoquant un véritable petit choc anaphylactique.

Quant aux réactions, tous les malades ont eu une réaction locale plus ou moins importante au point d'inoculation. Certains ont eu de véritables plaques urticariennes. Deux seulement d'entre eux ont présenté de la température le soir d'une ou de plusieurs injections.

La proportion des résultats satisfaisants obtenus est sensiblement égale à celle signalée par les auteurs américains, en tenant compte, toutefois, du petit nombre de malades traités.

Ces résultats sont éminemment encourageants. La Société française d'O. R. L. a accepté comme rapport l'étude de la vaccinothérapie dans les affections otorhinologiques. Le traitement vaccinal du coryza des foins entre dans cette étude, qui sera poussée plus loin cette année par M. le Docteur Jacod, un des rapporteurs. Ainsi le traitement du rhume des foins entre dans une voie nouvelle et plus intéressante. Transformée, sa vaccinothérapie pourra transformer son pronostic.

CONCLUSIONS

1° Le Rhume des Foins est une affection du groupe anaphylactique, par sensibilisation spécifique de certains malades pour des pollens différents.

2° Les pollens nocifs sont presque tous, en France, des pollens de Graminées, ayant la particularité d'être excessivement légers et transportables par le vent à de grandes distances.

En Amérique il existe deux formes de Rhume des Foins : l'une printanière, provoquée comme en France ou en Angleterre, par les Graminées ; l'autre automnale due aux Composées.

3° Les diverses méthodes employées pour rechercher la sensibilité des malades ont approximativement la même valeur ; et toutes démontrent qu'il s'agit d'une action spécifique du pollen. (Ophtalmo, cuti, intradermo-réactions).

4° Les préparations polliniques, qu'elles soient aqueuses, alcoolisées, salées ou glycerinées, doivent

être administrées toujours suivant la même méthode, c'est-à-dire en commençant par une dose inférieure au seuil de la sensibilité de chaque malade, et en augmentant progressivement, plus ou moins rapidement les doses, jusqu'à désensibilisation du malade au pollen spécifique.

5° Le but du traitement prophylactique est d'obtenir une désensibilisation lente, et qui soit réalisée à peu près au moment habituel de l'apparition du Rhume des Foins.

6° Au cours du traitement curatif, l'augmentation de la résistance du sujet aux protéines polliniques doit être rapide. Les doses d'extraits de pollen seront, s'il le faut, plus souvent répétées ; le malade doit être soulagé dès la quatrième ou cinquième injection.

7° Il est à peu près établi que l'immunité vaccinale ainsi acquise n'est pas définitive, et qu'il faut recommencer chaque année les injections préventives.

8° Dans certains cas de courbature fébrile, de crises sévères au cours de la saison de Fièvre des Foins, il est habituel de commencer le traitement par un vaccin microbien préparé contre les germes saprophytes, devenus virulents, des fosses nasales (auto et stock-vaccin).

9° Nos observations relatives aux résultats obtenus en utilisant le pollen-vaccin « Lederlé » donnent un pourcentage de 75 % de résultats satisfaisants

au cours du traitement préventif. Au point de vue curatif, les deux malades traités ont été soulagés considérablement plutôt que véritablement guéris.

Vu :

LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LANNOIS.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} décembre 1921.

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) N. CURTIS. — The immunizing cure of Hay-Fever (*Medical-News*, 7 juillet 1900).
- (2) W. SCHEPPEGRELL. — The immunizing treatment of Hay-Fever (*New-York medical Journal*, 4 Décembre 1909).
- (3) L. NOON. — Prophylactic inoculations against Hay-Fever (*The Lancet*, 10 juin 1911).
- (4) J. FREEMAN. — Further observations on the treatment of Hay-Fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine (*The Lancet*, 11 septembre 1911).
- (5) CLOWES. — *Proceedings Society for Experimental Biology and Medicine* 1913, X., p. 70).
- (6) LOWDERMILK. — *The Journal of A. M. A.* (1914, 63, p. 141).
- (7) KOESSLER. — *Forchheimer's Therapeutics of Internal Diseases* (Vol. V, p. 671.)
- (8) J. FREEMAN. — Vaccination against Hay-Fever (*The Lancet*, 25 avril 1914).
- (9) J. GOODALE. — Pollen Therapy in Hay-Fever (*Boston Medical and Surgical Journal*, 8 juillet 1915).
- (10) J. FRANK et S. STROUSE. — Pollen Extracts and Bacterial Vaccines in Hay-Fever (*The Jour. of Am. Med. Assoc.*, 4 mars 1916).
- (11) R. COOKE, E. FLOOD et A. COCA. — The nature of the process and of the mechanism of the alleviating effect of the specific treatment (*Journal of Immunology*, février 1917, p. 217.)
- (12) W. SCHEPPEGRELL. The classification of Hay-Fever pollens from a biological stand point (*Boston Medical and Surgical Journal*, 12 juillet 1917).
- (13) R. CLOCK. — A stable pollen antigen (*Journal of Infectious diseases*, octobre. 1917, p. 387).

- (14) I. C. WALKER and J. ADKINSON. — The sensitization of Hay-Fever Asthmatic patients to proteins found in different parts of plants and to individual proteins of Cereals (*Jour. of Medical Research.*, nov. 1917, p. 287).
- (15) — A comparison between the cutaneous and the intradermal test in the sensitization of Hay-Fever patients (*Jour. of Med. Research*, Nov. 1917 p. 277).
- (16) R. CLOCK. — Comparative value of methods of preparing pollen antigen (*Journal of Infectious diseases*, déc. 1917, p. 523).
- (17) R. CLOCK. — *Journal of Infectious diseases*, janvier 1918, p. 80 (non consulté).
- (18) R. COOKE. — Hay-Fever and Asthma (*New-York Medical Journal*, 30 mars 1918).
- (19) W. SCHEPPEGRELL. — The Treatment of Hay-Fever by pollen extracts and bacterial vaccines (*New-York Med. Journ.*, 1^{er} juin 1918).
- (20) A. SOPRIAN. — Hay-Fever Pollinosis (*Medical Fortnightly*, 15 juin 1918).
- (21) W. SCHEPPEGRELL. — Hay-Fever pollen extracts and their standardization (*Medical Record*, 27 juillet 1918).
- (22) J. GOODALE. — Present status of immunization in Hay-Fever (*Boston Med. and Surg. Jour.*, 29 août, 1918).
- (23). J.-H. KOESSLER. — The chemical composition of Ragweed polle. (*Jour. of biological Chemistry*, septembre 1918).
- (24) H. ULRICH. — Experimental Pollinosis (*Journal of Immunology*, nov. 1918).
- (25) W. SCHEPPEGRELL. — Anaphylaxis due to pollen protein, with a report of the results of Treatment, in the Hay-Fever Clinic of the New-Orléans Charity Hospital (*The, Laryngoscope*, déc. 1918, p. 853).
- (26) — Our harmless flowers and Hay-Fever weeds (*Interstate Medical Jour.*, février 1919).
- (27) J.-C. WALKER. — Sensitization and Treatment of bronchial Asthmatics with pollens (*The American Jour. of Medical Sciences*, mars 1919).
- (28) W. SCHEPPEGRELL. — Spring Hay-Fever, its cause, prevention and treatment (*New-York Med. Jour.*, 10 mai 1919, p. 793).
- (29) S. STROUSE and J. FRANK. — Pollen Extracts and bacterial vaccines in Hay-Fever (*Jour. of Am. Med. Assoc.*, 31 mai 1919).
- (30) W. SCHEPPEGRELL. — Hay-Fever in Children (*Medical Record*, 19 juillet 1919).
- (31) — The Treatment of Hay-Fever (*U. S. Public Health Reports*, 1^{er} août 1919).

- (32) W. SCHEPPEGRELL. — The pollens in Hay-Fever (*New-York Med. Jour.*, 30 août 1919).
- (33) — Hay-Fever and Asthma (*Medical Record*, 20 sept. 1919).
- (34) — A Year's Work in Hay-Fever prevention in the United States. (*Amer. Jour. Public Health*, Vol. VII, N° 2).
- (35) A. BLORDIER. — Etude des conceptions actuelles sur la Pathogénie et le Traitement de l'Asthme des Foins (*Thèse Montpellier*, 20 mars 1920).
- (36) J. FREEMANN. — Toxic idiopathies (*The Lancet*, 31 juillet, 1920).
- (37) W. SCHEPPEGRELL. — Allergy Anaphylaxis and Immunity in Hay-Fever and Asthma (*Medical Record*, 7 août 1920), p. 216).
- (38) — Seasons, Causes, and Geographical distribution of Hay-Fever (*U. S. Public Health reports*, 24 sept. 1920).
- (39) J.-C. WALKER. — Hay-Fever (*Oxford Medicine*, Vol. II, 1920, p. 243).
- (40) JACOD M. — La Vaccinothérapie dans le Rhume des Foins Vaccins polliniques et Vaccins microbiens. (*Communication à la Société française d'O. R. L.*, mai 1921),
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
CHAPITRE PREMIER. — Traductions d'articles.	13
CHAPITRE II. — 1° Pollens incriminés par divers auteurs	85
2° Méthodes de recherche de la sensibilité des malades aux pollens	91
3° Méthodes de préparation des Antigènes polliniques	95
4° Administration des Antigènes polliniques.	102
5° Association de la Vaccination antipolli- nique avec la Vaccination microbienne.	110
CHAPITRE III. — Résultats obtenus avec un vaccin-type poly- valent :	
1° Observations statistiques publiées avec « Lederlé »	113
2° Comparaison avec les résultats antérieurs.	117
3° Observations inédites.	121
CONCLUSIONS	129
BIBLIOGRAPHIE.	133
